

INZIDENZ UND KLINISCHE BEDEUTUNG
THROMBEMBOLISCHER EREIGNISSE BEI
PATIENTEN MIT LOKAL FORTGESCHRITTENEM
UND METASTASIERTEM PANKREASKARZINOM

Carolin Burkl, geb. Dannecker
2018

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

INZIDENZ UND KLINISCHE BEDEUTUNG THROMBEMBOLISCHER EREIGNISSE BEI PATIENTEN MIT LOKAL FORTGESCHRITTENEM UND METASTASIERTEM PANKREASKARZINOM

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Carolin Burkl, geb. Dannecker
aus Rosenheim
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Böck

Mitberichterstatter: PD Dr. Joachim Andrassy

Mitbetreuer: PD Dr. med. Andreas Rank

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Grundlagen

1.1 Historisches zum Trousseau Syndrom

1.2 Pankreaskarzinom: Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Klassifikation und Therapieprinzipien

1.3 Pathophysiologie der Thromboseentstehung beim Tumorpatienten

2. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

3. Patienten und Methoden

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.2 Inzidenz thrombembolischer Ereignisse

4.3 Anwendung des Khorana- und CONKO-Scores auf unser Patientenkollektiv

4.4 Nutzen einer prophylaktischen/therapeutischen Antikoagulation

4.5 Blutungsrisiko unter Antikoagulation

5. Diskussion

5.1 Patientencharakteristika

5.2 Inzidenz thrombembolischer Ereignisse

5.3 Anwendung des Khorana- und CONKO-Scores auf unser Patientenkollektiv

5.4 Nutzen einer prophylaktischen/therapeutischen Antikoagulation

5.5 Blutungsrisiko unter Antikoagulation

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Danksagung

9. Veröffentlichungen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fernmetastasenlokalisation bei Beginn palliativer Therapie (baseline)

Abbildung 2: Art der palliativen Therapie

Abbildung 3: Thrombembolische Ereignisse in Anamnese

Abbildung 4: Thrombembolische Ereignisse in Anamnese: Ursache

Abbildung 5: Malignomassoziierte thrombembolische Ereignisse in Anamnese: Lokalisation

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf thrombembolische Ereignisse in Anamnese ohne Myokardinfarkte, cerebrale Ischämien und Nieren- oder Milzinfarkte

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf thrombembolische Ereignisse in Anamnese

Abbildung 8: Thrombembolische Ereignisse unter palliativer Therapie

Abbildung 9: Thrombembolische Ereignisse unter palliativer Therapie: Klinik

Abbildung 10: Thrombembolische Ereignisse unter palliativer Therapie: Lokalisation

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf symptomatische TEE unter Therapie versus Zufallsbefunde der radiologischen Diagnostik

Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit den jeweiligen Punktwerten des Khorana-Scores

Abbildung 13: Patientenzahlen der Khorana-Score-Subgruppen

Abbildung 14: Thrombembolische Ereignisse in der intermediate risk-Gruppe ohne Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen

Abbildung 15: Thrombembolische Ereignisse in der intermediate risk-Gruppe mit Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen

Abbildung 16: Thrombembolische Ereignisse in der high risk-Gruppe ohne Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen

Abbildung 17: Thrombembolische Ereignisse in der high risk-Gruppe mit Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf die Zuordnung der Gruppen des Khorana-Scores

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf die Zuordnung der Subgruppen des CONKO-Scores

Abbildung 20: Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung baseline

Abbildung 21: Vorbestehende Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf die Patientengruppe, die eine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin erhielt versus Patienten ohne prophylaktische Antikoagulation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1a: TNM-Klassifikation nach UICC, 7. Auflage 2010

Tabelle 1b: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms anhand der TNM-Kriterien

Tabelle 2: Khorana-Score

Tabelle 3: CONKO-Score

Tabelle 4: Übersicht KPS und ECOG

Tabelle 5: Übersicht über die Patientencharakteristika zu Beginn der palliativen Therapie

Tabelle 6: Thrombembolische Ereignisse nach Khorana-Score

Tabelle 7: Rate der thrombembolischen Ereignisse nach CONKO-Score-Subgruppen

Tabelle 8: Übersicht über thrombembolische Ereignisse und Antikoagulation

Tabelle 9: Übersicht über thrombembolische Ereignisse, Antikoagulation und Khorana-Score

Tabelle 10: Blutungsereignisse unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung

Tabelle 11: Blutungsereignisse unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung getrennt nach Beginn der Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung

Tabelle 12: Studien zu thrombembolischen Ereignissen beim Pankreaskarzinom im Vergleich

Tabelle 13: Überblick über die Unterschiede in den Arbeiten von Khorana et al. und der LMU München

Tabelle 14: Thrombembolische Ereignisse in intermediate und high risk-Gruppen bei Khorana et al. und LMU München (für Khorana et al. sind jeweils die Daten für die „development“ und „validation cohort“ angegeben)

Abkürzungsverzeichnis

A.: Arteria

abd.: abdominell

AK: Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung

APC-Resistenz: Aktiviertes Protein C-Resistenz

ASS: Acetylsalicylsäure

AT: Antithrombin

BMI: Body mass index

CA 19-9: Carbohydrat-Antigen 19-9

CEA: Carcino-embryonales Antigen

CRP: C-reaktives Protein

Ctx: Chemotherapie

Gem/Cap: Gemcitabin/Capecitabin

GI-Blutung: gastrointestinale Blutung

Hb: Hämoglobin

im-risk: intermediate risk

KI: Konfidenzintervall

KPS: Karnofsky-Performance-Score

LAPC: locally advanced pancreatic cancer

LDH: Laktat-Dehydrogenase

LE: Lungenembolie

LMU: Ludwig-Maximilians-Universität München

NMH: Niedermolekulares Heparin

n.n.b.: nicht näher bezeichnet

OS: Overall Survival

pall. Rtx: palliative Radiotherapie

s.c.: subcutan

TBVT: tiefe Beinvenenthrombose

TEE: thrombembolisches Ereignis

TNF α : Tumor Nekrose Faktor α

V.: Vena

SI-Einheiten wurden nicht gesondert aufgeführt

In tiefer Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

1. Einleitung und Grundlagen

1.1 Historisches zum Trousseau Syndrom

Seit der französische Arzt Armand Trousseau im 19. Jahrhundert den Zusammenhang zwischen thrombembolischen Ereignissen und Malignomen entdeckte und daraufhin genauer untersuchte, versucht die Wissenschaft diese Erkenntnis als Ansatz für Therapie und Prävention zu nutzen.

Trousseau gilt als Erstbeschreiber des später nach ihm benannten Trousseau-Syndroms, worunter das Auftreten einer Phlebothrombose im Rahmen einer malignen Grunderkrankung verstanden wird. Diese Koinzidenz beschrieb er anhand von drei Fällen, wobei aufgrund der begrenzten diagnostischen Möglichkeiten zwar die „Phlegmasia alba dolens“ – also die Thrombophlebitis – durch die klinische Untersuchung zu Lebzeiten bestätigt werden konnte, das Malignom jedoch erst post mortem durch das Obduktionsergebnis verifiziert werden konnte. Außerdem erkannte er, dass sich die thrombembolischen Ereignisse nicht durch reine Tumorkompression erklären lassen, sondern eine Veränderung der Hämostase ursächlich sein muss. Tragischerweise erlag Trousseau 1867 seiner eigenen Entdeckung - er diagnostizierte eine ausgedehnte Beinvenenthrombose an seinem linken Bein und kurze Zeit darauf ein Magenkarzinom, an dem er wenige Monate später verstarb (Khorana, 2003).

Eine weitere wichtige Feststellung auf dem Gebiet der paraneoplastischen Gerinnungsstörungen gelang Theodor Billroth: Er konnte mikroskopisch Tumorzellen in einem Thrombus nachweisen und schloss daraus, dass die Fähigkeit zur Gerinnselbildung ein wesentlicher Faktor für die Ausbreitung eines Malignoms sein muss. Bis in die Gegenwart haben die Erkenntnisse von Trousseau und Billroth nichts von ihrer Aktualität eingebüßt (Langer et al., 2008).

1935 konnten James und Matheson in Großbritannien bestätigen, dass thrombembolische Ereignisse Symptome einer malignen Grunderkrankung darstellen können; auch die erste veröffentlichte Kohortenstudie Anfang der 50er Jahre zeigte, dass bei 9% aller untersuchter Patienten, die sich mit einer Thrombembolie vorstellten, ein okkultes bösartiges Tumor vorlag (Khorana, 2003).

In den 1960er Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen und thrombembolischen Ereignissen durch eine Autopsiestudie bestätigt: Bei annähernd jedem zweiten obduzierten Patienten mit einer Tumorerkrankung in der Anamnese konnten Thrombembolien nachgewiesen werden. In der überwiegenden Anzahl handelte es sich um venöse Ereignisse, doch auch arterielle Thrombembolien waren keine Seltenheit. Die Tumorausdehnung und –entität hatte eine deutliche Auswirkung auf die Inzidenz der Thromboseentstehung: Bis zu 28% der Patienten mit Bronchialkarzinom und bis zu 18% der Patienten mit Pankreas-, Kolon-, oder Magenkarzinom entwickelten parallel zu ihrer Erkrankung ein thrombembolisches Ereignis (Rickles and Edwards, 1983).

1.2 Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie und Therapieprinzipien des Pankreaskarzinoms

Trotz stetiger Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten und Therapieoptionen hat das Pankreaskarzinom unter den soliden Tumoren die schlechteste Prognose. Über alle Stadien beträgt die Fünfjahres-Überlebensrate nur etwa 4%; weltweit versterben circa 227 000 Menschen jährlich an einem Pankreaskarzinom (Vincent et al., 2011). Im Jahr 2030 soll das Pankreaskarzinom in der Statistik der krebsbedingten Todesfälle an zweiter Stelle nach dem Lungenkarzinom stehen wie aktuelle Projektionen zeigen (Rahib et al., 2014).

Nur 10-20% der Pankreaskarzinome sind bei Erstdiagnose resektabel, weitere 10% werden als „borderline-resektabel“ bezeichnet, worunter man die Tumoren, die an große Gefäße wie A./V. mesenterica superior, V. portae, Truncus coeliacus oder A. hepatica angrenzen oder diese zu weniger als 180 Grad ummauern, versteht. In der Gruppe der primär resektablen Tumoren beträgt das mediane Überleben 17-23 Monate, in der Gruppe der borderline-resektablen Tumoren bis zu 20 Monate (Vincent et al., 2011). Der Großteil der Patienten wird erst im lokal-fortgeschrittenen (20-30%, sog. LAPC) oder metastasierten Stadium (60%) diagnostiziert, was mit einem niedrigeren medianen Überleben (8-14 Monate für LAPC, 4-6 Monate im metastasierten Stadium) einhergeht (Vincent et al., 2011). Metastasen finden sich häufig in Leber und Peritoneum, aber auch pulmonale und ossäre Filiae können auftreten (Stathis and Moore, 2010).

Zu den etablierten Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms zählen neben Nikotinabusus, der für circa 20% aller Erkrankungen verantwortlich gemacht wird, demographische Faktoren (fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit afroamerikanisch), genetische Faktoren (7-10% der Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf; bei erstgradig Verwandten mit Pankreaskarzinom ist das

Risiko zu erkranken neunfach erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung), Diabetes mellitus, chronische Pankreatitis, Adipositas und fettreiche Ernährung.

Man geht davon aus, dass verschiedene Genmutationen (KRAS-Aktivierung, Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen wie p53, p16, DPC4) im normalen Pankreasgewebe über präneoplastische Läsionen zum Pankreaskarzinom führen (Ryan et al., 2014). Histologisch imponieren über 90% der Pankreasmalignome als duktales Adenokarzinome. Die häufigste Lokalisation stellt in 60-70% der Pankreaskopf dar, gefolgt von Corpus (5-10%) und Cauda (10-15%) (Stathis and Moore, 2010).

Ein großes klinisches Problem stellt einerseits die frühe Ausbreitung in peripankreatisches Gewebe mit möglicher Gefäßinfiltration oder perineuraler Infiltration sowie lymphogener und hämatogener Metastasierung, andererseits das Fehlen von (spezifischen) Frühsymptomen dar. Symptome, die auf ein Pankreaskarzinom hindeuten können sein: Maldigestion, Gewichtsverlust, unspezifische Ober- oder Mittelbauchschmerzen mit möglicher Ausstrahlung in den Rücken, schmerzloser Ikterus bei im Caput lokalisierten Tumoren, Auftreten thrombembolischer Ereignisse (typischerweise tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, Thrombophlebitis migrans) sowie pathologische Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus. Bei fortgeschrittener Erkrankung werden Spätsymptome wie Magenausgangsstenosen, Kachexie und Aszites beobachtet (Stathis and Moore, 2010).

Die Computertomographie stellt die beste initiale Untersuchung zur Diagnosestellung dar; gleichzeitig kann das Staging mittels CT erfolgen und es können Angaben über die Resektabilität, die insbesondere von der Tumordinfiltration großer Gefäße abhängt, gemacht werden.

Die Histologiegewinnung erfolgt bei technisch resektablen Tumoren anhand des Operationspräparats. Im Falle lokal-fortgeschrittener oder metastasierter Tumore stehen die perkutane CT- oder Sonographie-gesteuerte Biopsie, sowie die Endosonographie-gesteuerte Feinnadelpunktion zur Verfügung.

Laborparameter wie CA 19-9 können hilfreich bei der Prognosebeurteilung und Rezidivfassung sein (Seufferlein et al., 2013).

Zur Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation siehe Tabellen 1a und 1b.

T-Klassifikation:	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

N-Klassifikation	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden

M-Klassifikation	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1a: TNM-Klassifikation nach UICC, 7. Auflage 2010

Stadium UICC 2010	TNM- System		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 1b: Stadieneinteilung Pankreaskarzinom anhand der TNM-Kriterien

Bei primär resektablen Tumoren stellt die chirurgische Entfernung mittels Pankreatikoduodenektomie nach Kausch/Whipple oder pyloruserhaltender partieller Pankreatikoduodenektomie bei Pankreaskopftumoren bzw. die Linksresektion bei Corpus- und Caudatumoren als einzige potentiell kurative Therapieoption das Vorgehen der Wahl dar. Sowohl nach R0 als auch R1 Resektion empfiehlt die aktuelle deutsche S3-Leitlinie eine 6-monatige adjuvante Chemotherapie (Seufferlein et al., 2013).

Im Falle lokal-fortgeschrittener Tumore ist das primäre Therapieziel bei den meisten Patienten palliativ; in Einzelfällen kann jedoch durch eine Vorbehandlung auch die Herstellung einer sekundären Resektabilität als Therapieziel interdisziplinär definiert werden. Der internationale Standard der Therapie bei Patienten mit LAPC ist noch immer eine palliative Chemotherapie, z. B. mit FOLFIRINOX oder auch Gemcitabin. Inwiefern diese Patienten von einer kombinierten Radiochemotherapie profitieren ist noch nicht abschließend geklärt; jedoch kann die perkutane Strahlentherapie bei lokal begrenzten, fraglich resektablen Pankreaskarzinomen möglicherweise die Chance auf eine R0 Resektion erhöhen.

Für die Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms steht als first-line Therapie neben Gemcitabin auch der Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib zur Verfügung. Eine (klinisch moderate) Lebensverlängerung ist für die Kombination der beiden Wirkstoffe (verglichen mit Gemcitabin-Monotherapie) beschrieben (Seufferlein et al., 2013).

Bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden Co-Morbiditäten ist eine first-line Therapie auch mit 5-FU, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX-Protokoll) möglich (Conroy et al., 2011). Auch die Kombination Gemcitabin mit dem neuen Taxan nab-Paclitaxel stellt inzwischen eine zugelassene Therapieoption für das metastasierte Adenokarzinom des Pankreas dar (Goldstein et al., 2015, Pelzer et al., 2014b).

1.3 Thrombembolische Ereignisse bei Tumorpatienten

Beim Gesunden herrscht ein empfindliches Gleichgewicht zwischen gerinnungshemmenden und gerinnungsaktivierenden Faktoren. 1856 beschrieb Rudolf Virchow - Pathologe an der Berliner Charité - zum ersten Mal die später nach ihm benannte Virchow-Trias, die bis heute als uneingeschränkt gültiges pathophysiologisches Modell der Thromboseentstehung gilt. Drei Komponenten werden einzeln und zusammengekommen für die Bildung einer Thrombose verantwortlich gemacht: Endothelveränderungen wie Entzündungen oder Verletzungen, venöse Stase bzw. Zirkulationsstörungen und Veränderungen der Blutbeschaffenheit wie z. B. Hyperkoagulabilität.

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose gelten unter anderem Adipositas, Nikotinabusus, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft/Wochenbett, Immobilisation, Medikamente (insbesondere orale Kontrazeptiva), Erkrankungen des blutbildenden Systems wie beispielsweise Leukämien, Herzerkrankungen, hereditäre Erkrankungen wie APC-Resistenz oder Antithrombin-Mangel und Tumorerkrankungen. Das gemeinsame Auftreten mehrerer Risikofaktoren erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Thromboseentstehung (Dutta and Venugopal, 2009).

Bei der Pathogenese tumorassoziierter Thrombosen spielt die Virchow-Trias ebenfalls die entscheidende Rolle: Eine tumorbegleitende Leukozytose bzw. Thrombozytose oder Paraproteinämie führt zu einer Störung des Blutflusses, ebenso die lokale Gefäßkompression durch den Tumor selbst. Die zusätzliche Expression von *tissue factor* (Rak et al., 2006) oder *cancer procoagulant* (Falanga and Rickles, 1999) auf der Tumoroberfläche bewirkt eine direkte Aktivierung des Faktor X, was wiederum eine erhöhte Thrombingeneration mit konsekutiver Fibrinsynthese und Thrombozytenaktivierung hervorruft.

Durch die tumorbedingte Entzündungsreaktion besteht ein erhöhtes prokoagulatorisches Potenzial, erkennbar unter anderem an erhöhten Plasmaspiegeln von Fibrinogen, Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor. Bei vielen Tumorpatienten ist

zudem die antithrombotische Funktion der Gefäßwände gestört; Entzündungsmediatoren wie TNF α oder Interleukin-1 aktivieren Endothelzellen, was zu einer verstärkten Expression von *tissue factor* und Adhäsionsmolekülen sowie zur Downregulation von Thrombomodulin führt (Rickles and Falanga, 2001). Für den Tumor selbst bedeutet die Hyperkoagulabilität einen Wachstumsvorteil, da eine Reihe von Tumorzellen auf ihrer Oberfläche thrombinspezifische Rezeptoren exprimieren, deren Aktivierung eine Erhöhung der Zellproliferation bewirkt (Nowak et al., 2007). Dieser Umstand kann den in der Literatur beschriebenen protektiven Effekt von niedermolekularen Heparinen zumindest teilweise erklären (Klerk et al., 2005). Außerdem kommt der Hämostase eine bedeutende Rolle bei der Metastasierung zu, da Fibrinnetze eine Voraussetzung für die Neoangiogenese darstellen und eine Gefäßversorgung für Metastasen ab einer bestimmten Größe unabdingbar ist (Boccaccio and Comoglio, 2005). Da die Mortalität von Tumorpatienten mit thrombembolischen Ereignissen deutlich höher ist als die von Tumorpatienten ohne Thrombose lässt sich auch klinisch nachvollziehen, dass Wachstumsvorteile für den Tumor bei einem hyperkoagulablen Zustand bestehen (Sorensen et al., 2000). Abgesehen von den genannten tumorassoziierten Faktoren spielen natürlich auch die klassischen Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse eine nicht zu vernachlässigende Rolle.

Abgesehen von der grundsätzlichen Risikoerhöhung bei Krebspatienten bezüglich Thrombembolien haben bestimmte Subgruppen ein besonders hohes Risiko: hohes Alter, Hospitalisierung, ethnische Zugehörigkeit (Afroamerikaner haben ein höheres, Asiaten ein niedrigeres Risiko), fortgeschrittenes Tumorstadium (insbesondere metastasierte Erkrankung), Hospitalisierung, antineoplastische-, antiangiogenetische-, immunmodulatorische oder Hormon-Therapie, Operationen, Erythropoietinsubstitution und Tumorentität. Zu Letzterem ist zu sagen, dass Patienten mit Hirn-, Pankreas-, Nieren-, Magen-, Blasen-, Lungen-, gynäkologischen und hämatologischen Tumoren in besonderem Maße gefährdet sind ein thrombembolisches Ereignis zu entwickeln (Lyman, 2010). Die Häufigkeit mit der Thrombembolien bei Tumorpatienten auftreten - 15% aller Tumorpatienten erleiden im Laufe ihrer Erkrankung eine venöse Thrombose oder Lungenembolie (Rickles and Levine, 1998)

- und die Erkenntnis, dass diese Patienten eine erhöhte Mortalitätsrate aufweisen (Sorensen et al., 2000) bringt die Frage nach einer effektiven präventiven Strategie auf.

Im Jahr 2008 veröffentlichten Khorana et al. eine Studie, die einen Score zur Einschätzung des thrombembolischen Risikos bei Patienten unter Chemotherapie etablierte. Dieser ermöglicht eine bessere Risikoabschätzung anhand von wenigen einfach zu erhebenden Parametern. Diese sind: Tumorentität, Thrombozytenzahl, Hämoglobinwert, Leukozytenzahl und BMI. Detailliertere Informationen zu den verwendeten Grenzwerten sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die einzelnen Punkte werden für jeden Patienten addiert und so ergibt sich ein Wert zwischen minimal null und maximal sechs Punkten.

Parameter	Punkte
Tumorentität:	
• Sehr hohes Risiko (Magen, Pankreas)	2
• Hohes Risiko (Lunge, Blase, Hoden, gynäkologisch, Lymphom)	1
Thrombozytenzahl vor Chemotherapie $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hämoglobin $< 100 \text{ g/L}$ oder Erythropoietinsubstitution	1
Leukozytenzahl vor Chemotherapie $> 11 \times 10^9/L$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Tabelle 2: Khorana-Score

Je nach Gesamtwert können die Patienten in drei Kategorien eingeordnet werden: Null Punkte entsprechen einem niedrigen, ein bis zwei Punkte einem mittleren und drei oder mehr Punkte einem hohen Risiko für die Entwicklung eines thrombembolischen Ereignisses. In dieser Untersuchung wird die Inzidenz der Thromboseentwicklung bei niedrigem Risiko (Khorana-Score null Punkte) mit 0,3%, bei mittlerem Risiko (Khorana-Score ein bis zwei Punkte) mit 2% und bei hohem Risiko (Khorana-Score mehr als zwei Punkte) mit 6,7% angegeben. Diese zuletzt genannten 6,7% der Patienten haben ein vergleichbar hohes Thrombembolierisiko wie hospitalisierte

Schwerkranke, für die eine Thromboseprophylaxe während des stationären Aufenthalts als effektiv und sicher gilt (Khorana et al., 2008).

Dieser Score wurde – erweitert um zwei Biomarker (D-Dimere und P-selectin) – 2010 erneut erfolgreich zur Identifikation von Patienten mit hohem Thrombembolierisiko validiert (Ay et al., 2010).

Für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurde im Rahmen der PROSPECT/CONKO-004-Studie der Berliner Charité der mögliche Nutzen einer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin untersucht: hier zeigte sich, dass Enoxaparin zwar effektiv und nebenwirkungsarm thrombembolische Ereignisse verhinderte, dies jedoch keinerlei Auswirkungen auf das Überleben oder die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) hatte (Pelzer et al., 2015). Da Pankreaskarzinompatienten in der Regel einen normalen bis niedrigen Body-Mass-Index aufweisen wurde dieser Parameter durch den Wert des Karnofsky-Performance-Scores von kleiner oder gleich 70% ersetzt. Alle anderen Parameter blieben unverändert bestehen (vgl. Tabelle 3). Dieser modifizierte Khorana-Score wird als CONKO-Score bezeichnet (Pelzer, 2012b). Bei Pankreaskarzinompatienten mit einem CONKO-Score von drei oder mehr Punkten konnte gezeigt werden, dass die Enoxaparingabe (im Studienprotokoll in den ersten 12 Wochen 1 mg Enoxaparin/kg/Tag s.c., danach 40 mg/Tag s.c.) das Thrombembolierisiko dieser Patienten von 10,2% auf 1,8% senken kann. Die Autoren folgerten daraus, dass bei der genannten Subgruppe eine Antikoagulation im klinischen Alltag erwogen werden sollte, insbesondere auch weil das zuvor vermutete erhöhte Blutungsrisiko in der Enoxaparingruppe nicht statistisch signifikant erhöht war (Pelzer, 2012a).

Parameter	Punkte
Tumorentität Pankreaskarzinom	2
Thrombozytenzahl vor Chemotherapie $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hämoglobin $< 100g/L$ oder Erythropoietinsubstitution	1
Leukozytenzahl vor Chemotherapie $> 11 \times 10^9/L$	1
KPS $\leq 70\%$	1

Tabelle 3: CONKO-Score

2. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand einer retrospektiven Analyse untersucht, wie häufig thrombembolische Ereignisse bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom im klinischen Alltag auftreten. Hierzu wurden Patienten aus der Pankreaskarzinom-Spezialambulanz der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München – Campus Großhadern untersucht. Im Detail sollten folgende vier Fragenkomplexe beantwortet werden:

- 1.) Wie viele Patienten erlitten im Laufe ihrer Tumorerkrankung ein thrombembolisches Ereignis? Welche Art der Thrombembolie ist in diesem Kollektiv besonders häufig?
- 2.) Kann der in der Einleitung bereits erwähnte Khorana- bzw. CONKO-Score an diesem Patientenkollektiv nachvollzogen werden?
- 3.) Konnte das Risiko des Auftretens eines thrombembolischen Ereignisses in diesem Kollektiv durch Antikoagulation (niedermolekulares Heparin in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung, Cumarinderivate etc.) relevant gesenkt werden?
- 4.) Lag bei den Patienten unter Antikoagulation ein erhöhtes Blutungsrisiko vor?

3. Patienten und Methoden

Für die Aufnahme in die retrospektive Analyse musste bei allen Patienten ein zum Therapiebeginn lokal-fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom vorliegen. Als lokal-fortgeschritten wurden jene Patienten klassifiziert, die zum Vorstellungszeitpunkt ein Pankreaskarzinom ohne Fernmetastasen aufwiesen jedoch aufgrund des lokal ausgedehnten Tumorwachstums keine Möglichkeit zur operativen Resektion in kurativer Intention bestand. In die Gruppe der metastasierten Tumore wurden alle Patienten mit synchroner Metastasierung oder initial resezierte Patienten mit einem metachron metastasierten Tumorrezidiv aufgenommen.

Der weitere klinische Verlauf musste aus den vorliegenden Patientenunterlagen ersichtlich sein; Patienten die nur einmalig in der Pankreaskarzinom-Spezialambulanz der Medizinischen Poliklinik III vorstellig wurden und danach keine Therapie oder eine Therapie in anderen Institutionen erhalten haben wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Zusammengefasst kamen folgende prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zu Anwendung:

Einschlusskriterien:

- Vorliegen eines zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Pankreaskarzinom-Spezialambulanz der Medizinischen Poliklinik III lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten exokrinen Pankreaskarzinoms
- Datenlage ausreichend für Aufnahme in die retrospektive Analyse (siehe oben)

Ausschlusskriterien:

- Endokrine Tumoren des Pankreas
- Zweit- und Doppelkarzinome
- Mehr als drei verschiedene adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapien bzw. Radiochemotherapien vor Eintritt des inoperablen, palliativen Erkrankungsstadiums

- Datenlage nicht ausreichend für die Aufnahme in die retrospektive Analyse (siehe oben)

Die Suche nach geeigneten Patienten erfolgte retrospektiv in den Datenquellen der Medizinischen Klinik und Poliklinik III beziehungsweise der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum der Universität München - Campus Großhadern. Die ausgewählten konsekutiven Patienten stellten sich im Zeitraum von Juli 2002 bis Oktober 2010 in der Pankreaskarzinom-Spezialambulanz der Medizinischen Poliklinik III vor. Der klinische Verlauf dieser Patienten wurde retrospektiv anhand der Akten der oben genannten Kliniken sowie des Zentralarchivs des Klinikums Großhadern verfolgt. Es wurden lediglich nicht-personenbezogene Daten erhoben beziehungsweise wurden die eingeschlossenen Patienten durch Vergabe von fortlaufenden Nummern pseudonymisiert. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum 30.06.2011. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der LMU München für diese monozentrische Studie liegt vor (Projekt Nr. 067-11).

Am Stichtag (dem im Folgenden als „baseline“ bezeichneten Tag, an dem sich die Patienten mit Vorliegen der Ein- und ohne Vorliegen von Ausschlußkriterien zum ersten Mal in der Pankreaskarzinom-Spezialambulanz der Medizinischen Poliklinik III vorstellten) wurden bei allen Patienten folgende Merkmale erfasst:

Geschlecht, Größe, Gewicht, Karnofsky-Performance Score (KPS, Tabelle 4), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG), Datum der Erstdiagnose, Erkrankungsstadium, Tumorlokalisation, Tumorhistologie, Tumorgrading, TNM-Stadium, Vorliegen von und Lokalisation der Fernmetastasen bei Erstdiagnose und zu Beginn der palliativen Therapie, Datum und Resektionsstatus falls eine vorangehende Operation in kurativer Absicht erfolgt war, Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie, Drittlinientherapie, palliative Therapie jeweils mit Angabe von Therapieform (Radio-, Chemotherapie, Radiochemotherapie, Hyperthermie, SIRT (selektive interne Radiotherapie), TACE (transarterielle Chemoembolisation)), Art, Therapiedauer und Zyklenanzahl der jeweiligen neoadjuvanten, adjuvanten oder palliativen Therapie, Auftreten eines Rezidivs mit Angabe der Lokalisation, laborchemische Parameter baseline (Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, C-reaktives Protein, Laktat-Dehydrogenase, Gesamt-Bilirubin, CEA, CA 19-9), Raucherstatus, Vorliegen

eines thrombembolischen Ereignisses in der Anamnese (gegebenenfalls mit Art, Lokalisation und Ursache; malignomassoziiert definiert als Auftreten eines TEE bis zu einem Jahr vor Erstdiagnose des Karzinoms, idiopathisch bei Auftreten mehr als ein Jahr vor Erstdiagnose), Vorliegen einer Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung vor baseline und Verordnung einer ebensolchen Therapie zum Zeitpunkt baseline, Sterbedatum der Patienten.

Ab baseline wurden alle thrombembolischen Ereignisse mit Datum, Art (TEE im arteriellen oder venösen System), Lokalisation und Klinik (symptomatisches TEE versus Zufallsbefund radiologischer Diagnostik), eine Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung unter palliativer Therapie mit Datum des Beginns und gegebenenfalls das Auftreten von Blutungen unter Antikoagulation mit Datum und Schweregrad (klassifiziert als nicht Hb-wirksam, Hb-wirksam, letal) erfasst.

KPS in %	ECOG	Beschreibung
100	0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	1	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	2	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen
50	2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	3	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt
30	3	Schwerbehindert, Hospitalisierung erforderlich
20	4	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	4	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	5	Tod

Tabelle 4: Übersicht KPS und ECOG

Die Datenbankerstellung erfolgte mit Microsoft® Office Enterprise Excel 2007 Version 12.0, die Datenauswertung mit IBM® SPSS® Statistics Version 22.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Unter Berücksichtigung der o. g. Ein- und Ausschlusskriterien konnten 172 Patienten in die Analyse aufgenommen werden (siehe Tabelle 5). Von diesen waren 59,3% männlichen und 40,7% weiblichen Geschlechts, das mediane Alter bei Beginn der palliativen Therapie lag in unserem Kollektiv bei 63 Jahren, der jüngste Patient war 40, der Älteste 83 Jahre alt.

Bei der histologischen Untersuchung wurde beim Großteil der Patienten ein Adenokarzinom (95,9%) diagnostiziert, die bevorzugte Tumorlokalisation war der Pankreaskopf mit 57,6%, Pankreaskorpus und –cauda waren seltener vertreten (42,4%). Mehr als die Hälfte der Tumore waren schlecht differenziert oder undifferenziert, was einem Grading von G3/G4 entspricht. Bei mehr als 80% der Patienten lag bei Diagnose bereits ein Tumorstadium T3 oder T4 vor.

Eine Operation in kurativer Intention in der Anamnese fand sich bei 27,3% der Patienten, wovon 42,6% einen postoperativen R0-Status, 38,3% einen R1-Status und 19,2% einen unbekannten Resektionsstatus aufwiesen.

Bei dem größten Teil (79,7%) der Patienten lag bei palliativem Therapiebeginn (baseline) eine metastasierte Erkrankung vor, bei den verbleibenden 20,3% handelte es sich um ein lokal-fortgeschrittenes Erkrankungsstadium. Am häufigsten fanden sich Lebermetastasen (64,5%), gefolgt von Lungenmetastasen (13,6%) und Metastasen des Peritoneums (10,1%). Seltener fanden sich Metastasen in Knochen (3,0%), Pleura (1,2%), Haut (0,6%), Milz (0,6%), Nebenniere (0,6%) und Ovar (0,6%). Einen Überblick über die vorliegenden Metastasenlokalisationen gibt Abbildung 1.

92,4% der Patienten waren zum Analysezeitpunkt bereits verstorben.

Charakteristik	Patienten
N=	172
Alter (Jahre)	
Median	63,22
Range	39,5 – 83,0
Geschlecht	
männlich	102 (59,3%)
weiblich	70 (40,7%)
Erkrankungsstadium	
Lokal-fortgeschritten	35 (20,3%)
Metastasiert	137 (79,7%)
Karnofsky-Performance-Index	
100%	39 (22,7%)
90%	84 (48,8%)
80%	31 (18,0%)
70%	13 (7,6%)
<70%	1 (0,6%)
Angabe fehlt	4 (2,3%)
Histologisches Grading	
G1+G2	66 (38,4%)
G3+G4	89 (51,7%)
Angabe fehlt	17 (9,9%)
Tumorlokalisation	
Pankreaskopf	99 (57,6%)
Pankreaskörper und -schwanz	73 (42,4%)
Histologischer Typ	
Adenokarzinom	165 (95,9%)
Azinuszellkarzinom	4 (2,3%)
Papillär-muzinös	1 (0,6%)
unbekannt	2 (1,2%)
T-Stadium	
T1+T2	30 (17,4%)
T3+T4	141 (82,0%)
Angabe fehlt	1 (0,6%)
OP in kurativer Intention in Anamnese	47 (27,3%)
R0	20 (42,6%)
R1	18 (38,3%)
Rx	9 (19,1%)
Keine OP in kurativer Intention in Anamnese	125 (72,7%)
CA 19-9	
Median	15004,1 U/ml
Range	<2,6 bis 928000,0 U/ml
Nikotinabusus	
Raucher	30 (17,4%)
Nichtraucher	43 (25,0%)
Ex-Raucher	31 (18,0%)
unbekannt	68 (39,5%)
Body-Mass-Index (Median)	23,7 kg/m ²
Patienten verstorben	159 (92,4%)

Tabelle 5: Übersicht über die Patientencharakteristika zu Beginn der palliativen Therapie

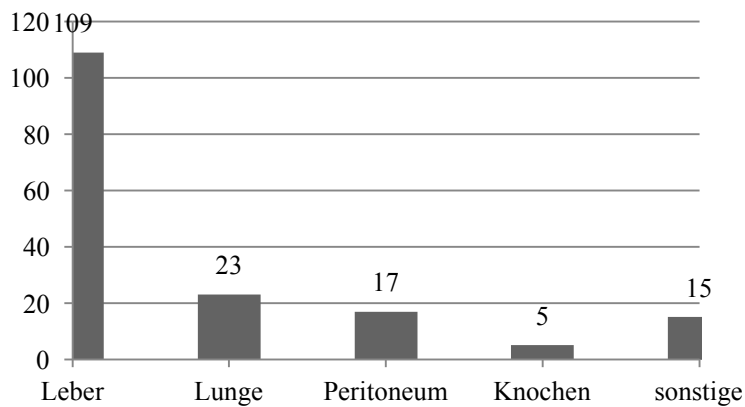


Abbildung 1: Fernmetastasenlokalisation bei Beginn palliativer Therapie (baseline)

Insgesamt erhielten 154 Patienten (entsprechend 89,5%) eine palliative Chemotherapie, wobei 148 Patienten (86,1%) mit einem Gemcitabin- oder Capecitabine-basiertem Therapieregime behandelt wurden. Andere Chemotherapien wurden in 3,5% der Fälle verabreicht. Knapp ein Zehntel der Patienten unterzog sich einer palliativen Radiotherapie, 2 Patienten (1,2%) wurden keiner tumorspezifischen Therapie zugeführt. Die Verteilung der angewendeten palliativen Therapien im untersuchten Patientenkollektiv zeigt Abbildung 2.

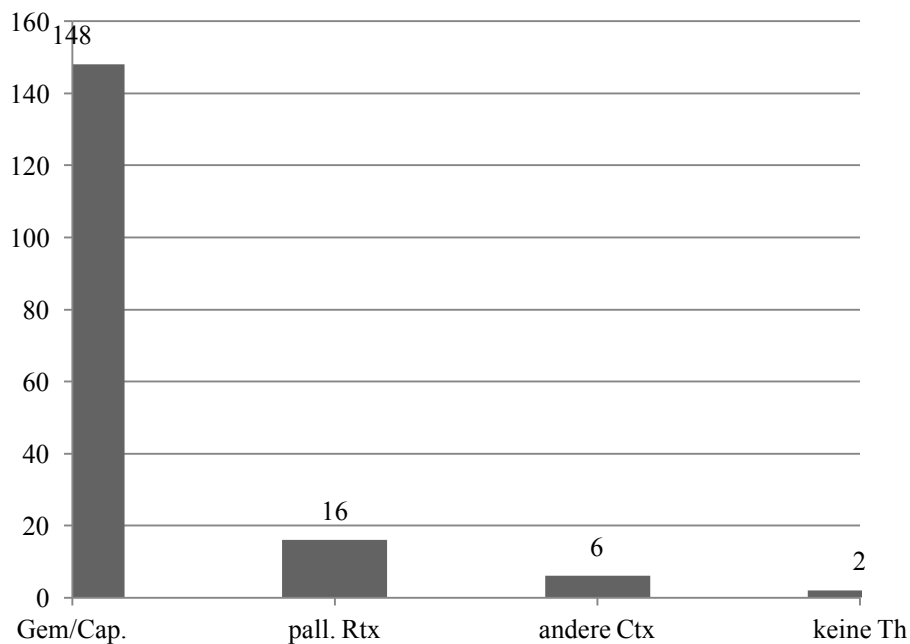


Abbildung 2: Art der palliativen Therapie

4.2 Inzidenz thrombembolischer Ereignisse

Thrombembolische Ereignisse in der Anamnese

Ein thrombembolisches Ereignis in der Anamnese wurde bei 50 Patienten (29,7%) festgestellt, bei 77 Patienten (44,8%) war kein Ereignis in der Anamnese eruierbar und von 45 Patienten (26,2%) lagen keine Daten zu dieser Fragestellung vor. Eine graphische Darstellung der Thrombembolien in der Anamnese zeigt Abbildung 3.

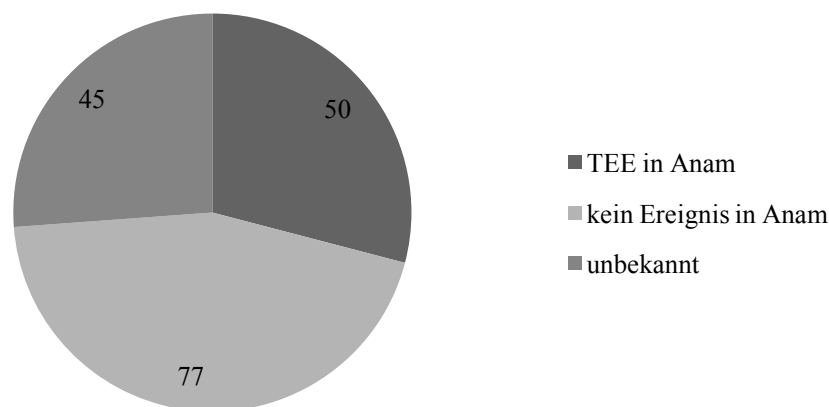


Abbildung 3: Thrombembolische Ereignisse in der Anamnese

Von den 50 Patienten mit positiver Anamnese für ein thrombembolisches Ereignis wurden 88,0% der Ereignisse als malignomassoziiert klassifiziert (definiert als das Auftreten innerhalb eines Jahres vor der Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms). Bei 12,0% der Patienten lag ein thrombembolisches Ereignis vor, das nicht als malignomassoziiert anzusehen war (Definition: Auftreten mehr als ein Jahr vor Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms) (siehe Abbildung 4).

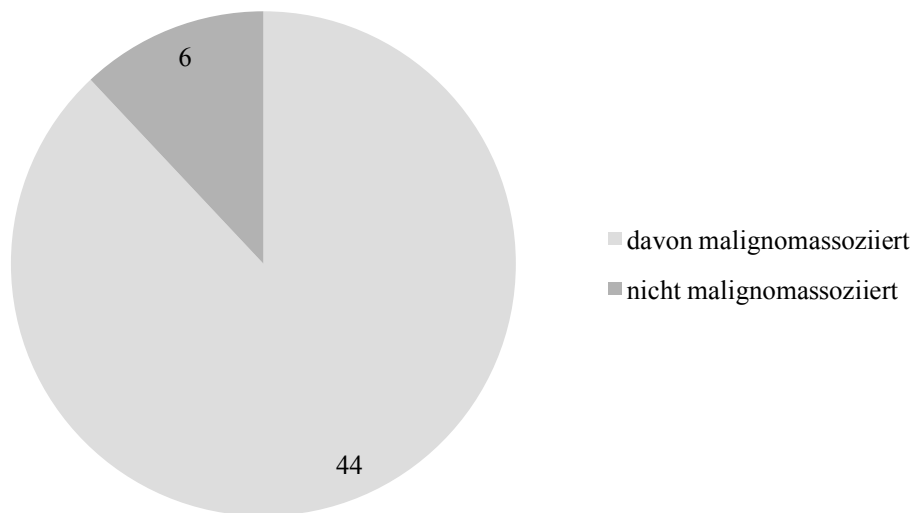


Abbildung 4: Thrombembolische Ereignisse in Anamnese: Ursache

Unter den 44 malignomassoziierten thrombembolischen Ereignissen in der Anamnese traten mit 63,6% am häufigsten Thrombosierungen abdomineller Gefäße auf, gefolgt von Lungenembolien und tiefen Beinvenenthrombosen (jeweils 13,6%); zudem ein gleichzeitiges Auftreten von tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie bei zwei Patienten (entsprechend 4,6%) und jeweils einem Patienten mit cerebraler Ischämie sowie der Kombination aus tiefer Beinvenenthrombose und Thrombosierung abdomineller Gefäße (je 2,3%). Einen graphischen Überblick dazu gibt Abbildung 5.

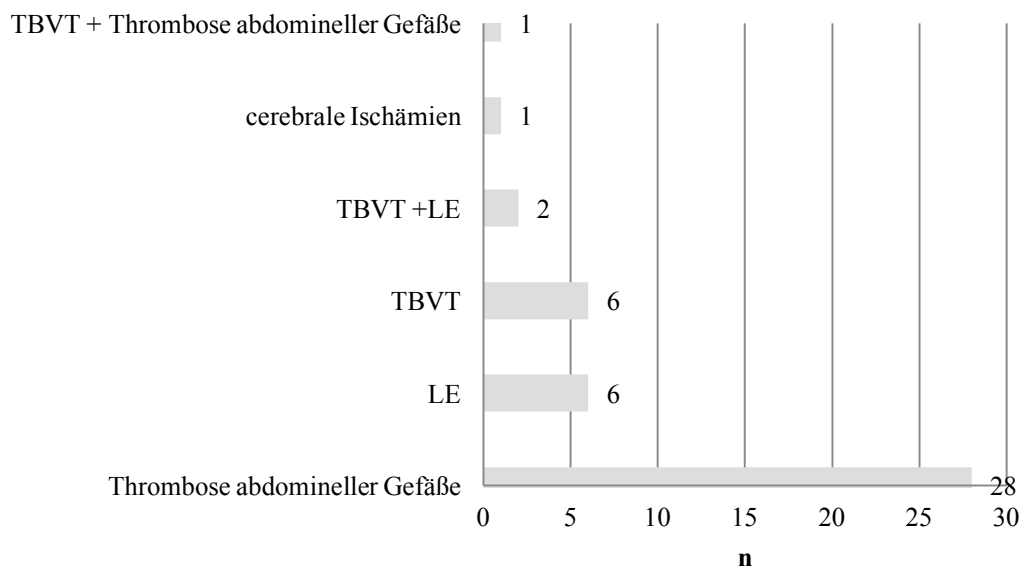


Abbildung 5: Malignomassoziierte thrombembolische Ereignisse in Anamnese: Lokalisation

Abbildung 6 zeigt den Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf thrombembolische Ereignisse in Anamnese **ohne** Myokardinfarkte, cerebrale Ischämien und Nieren- oder Milzinfarkte. Das mediane Überleben von Patienten mit thrombembolischem Ereignis lag bei 7,1 Monaten (95% KI: 4,7 – 9,5; n=45), das von Patienten ohne thrombembolisches Ereignis in der Anamnese bei 9,9 Monaten (95% KI: 7,7 – 12,1; n=75). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant (p=0,22).

Bei 120 der 172 untersuchten Patienten lagen Daten zu thrombembolischen Ereignissen in Anamnese vor, sodass nur diese 120 Patienten in die Analyse der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (entsprechende Abb. 6 und Abb. 7) eingingen.

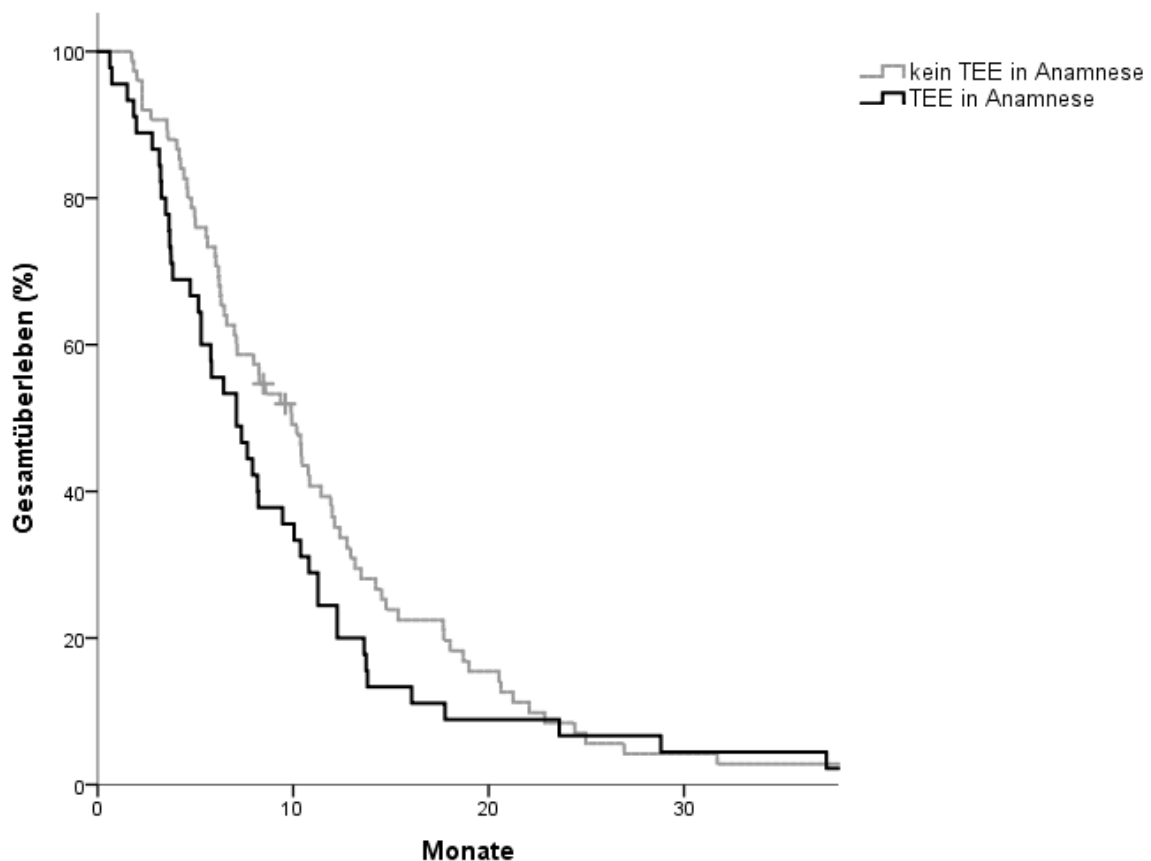


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf thrombembolische Ereignisse in Anamnese ohne Myokardinfarkt, cerebrale Ischämie, Milz-, Niereninfarkt. n= 120, p=0,22

Abbildung 7 zeigt den Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf thrombembolische Ereignisse in Anamnese (alle Ereignisse **inklusive** Myokardinfarkte, cerebrale Ischämien, Nieren-, Milzinfarkte). Das mediane Überleben von Patienten mit thrombembolischem Ereignis lag hier bei 7,1 Monaten (95% KI: 5,0 – 9,2; n=48), das von Patienten ohne thrombembolischem Ereignis in der Anamnese bei 9,9 Monaten (95% KI: 7,8 – 12,1; n=72). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p=0,16$).

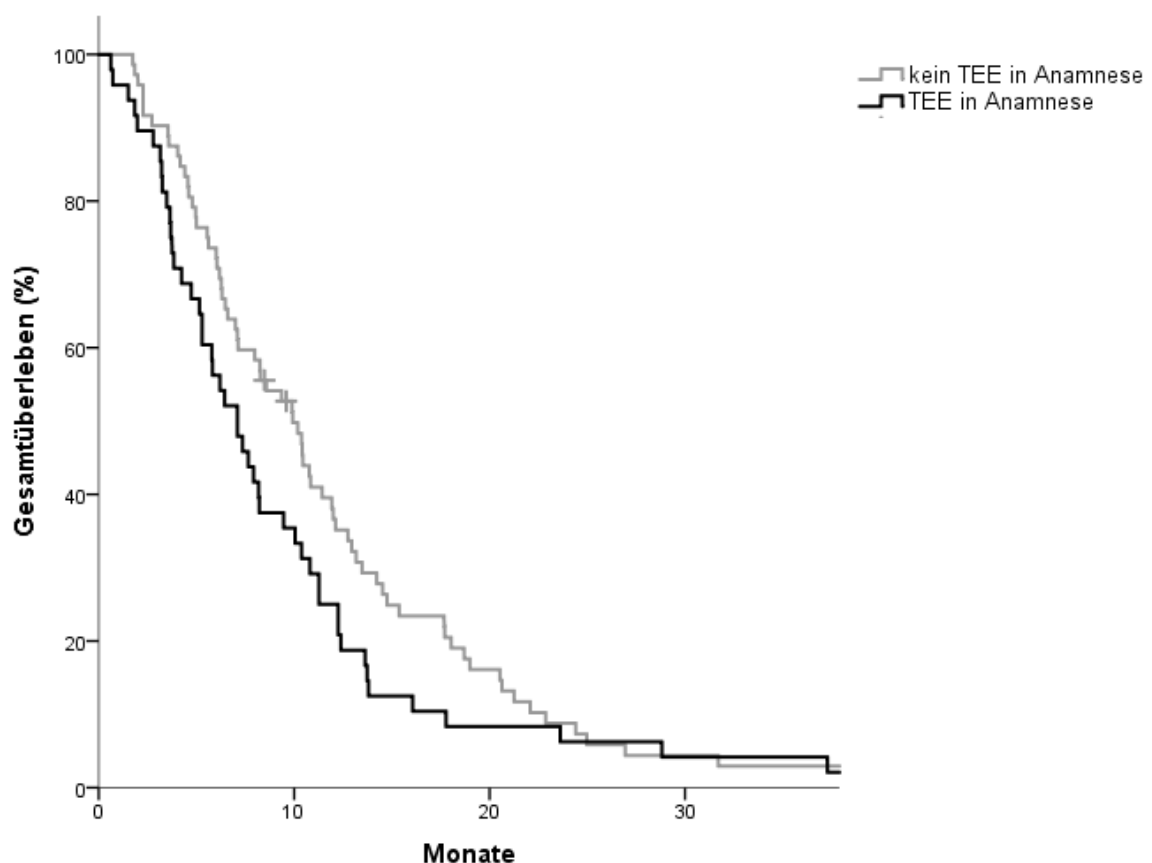


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf thrombembolische Ereignisse in Anamnese.
. n= 120, $p=0,16$

Thrombembolische Ereignisse unter palliativer Chemotherapie

Ab dem Beginn der palliativen Chemotherapie (baseline) kam es bei insgesamt 79 von 172 Patienten (entsprechend 45,9%) zu einem thrombembolischen Ereignis, 93 Patienten (54,1%) bekamen im weiteren klinischen Verlauf keine Thrombembolie.

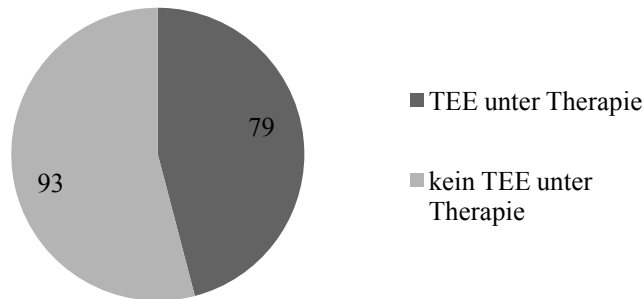


Abbildung 8: Thrombembolische Ereignisse unter palliativer Therapie

Von diesen oben genannten 79 Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis unter palliativer Therapie erlitten 33% eine symptomatische Thrombembolie, bei den verbleibenden 66% der Patienten wurde die Thrombosierung als Zufallsbefund in der radiologischen Diagnostik nachgewiesen (Abbildung 9).

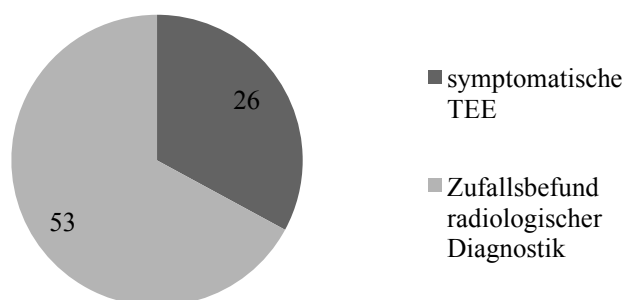


Abbildung 9: Thrombembolische Ereignisse unter palliativer Therapie: Klinik

Die häufigsten Lokalisationen der thrombembolischen Ereignisse (Mehrfachnennungen möglich) waren Thrombosen abdomineller Gefäße (44,9%), Lungenembolien (23,5%), tiefe Beinvenenthrombosen (17,4%), cerebrale Ischämien

(6,1%) und Armvenenthrombosen (3,1%). Katheterassoziierte Thrombosen sowie Milzinfarkte fanden sich mit jeweils 2,0% etwas seltener, ein Patient (entsprechend 1,0%) entwickelte eine nicht-katheterassoziierte Thrombose der Vena subclavia. Eine graphische Darstellung der Thrombembolielokalisationen ist Abbildung 10 zu entnehmen.

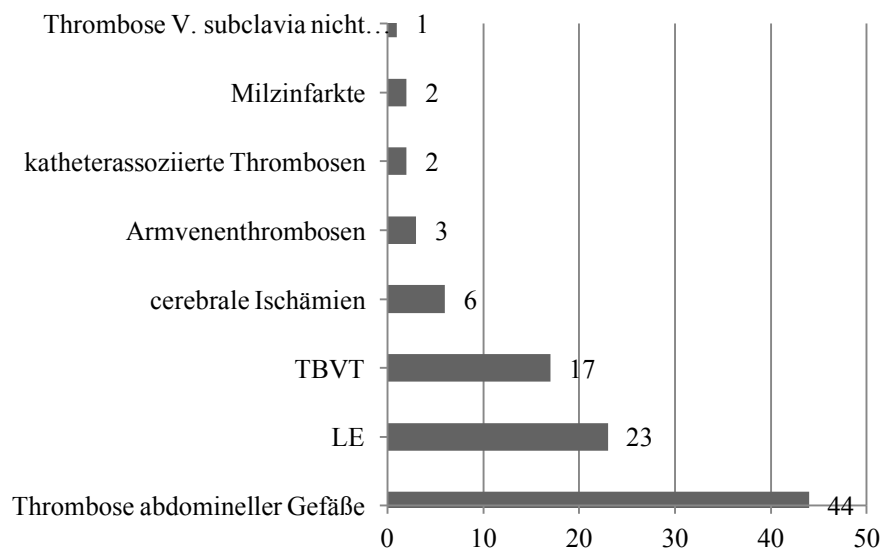


Abbildung 10: Thrombembolische Ereignisse unter palliativer Therapie: Lokalisation. N=79, Mehrfachnennungen möglich, Angaben in [%]

Abbildung 11 zeigt den Kaplan-Meier-Schätzer für das Überleben in Bezug auf symptomatische TEE unter Therapie versus Zufallsbefunde der radiologischen Diagnostik. Das mediane Überleben der Patienten mit symptomatischem thrombembolischem Ereignis lag bei 6,3 Monaten (95% KI: 4,0 – 8,6; n=24). In der Gruppe der Patienten mit zufällig entdecktem thrombembolischem Ereignis während der palliativen Therapie lag das mediane Überleben hingegen bei 11,2 Monaten (95% KI: 9,0 – 13,4; n=51). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,092$).

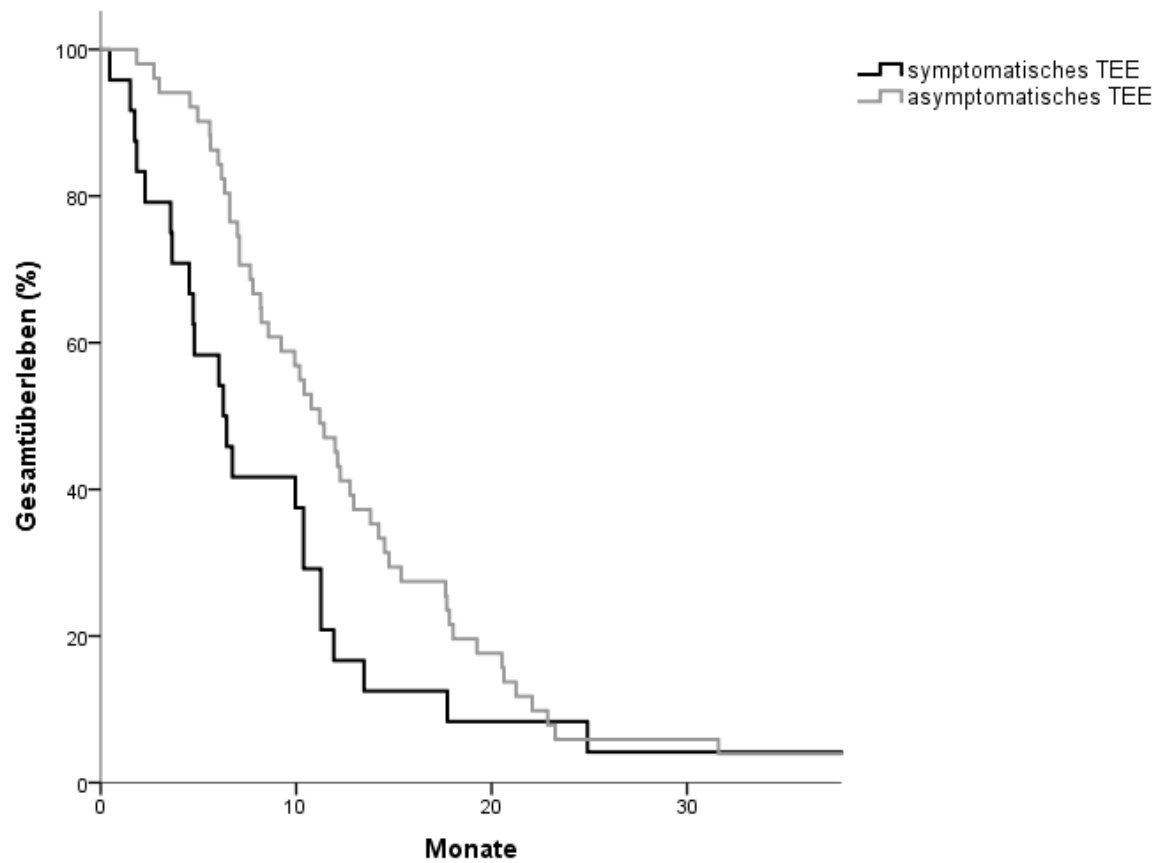


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf symptomatische versus nicht symptomatische thrombembolische Ereignisse unter palliativer Therapie. n= 75, p=0,092

4.3 Anwendung des Khorana- und CONKO-Scores auf unser Patientenkollektiv

Zunächst wurden die Patienten entsprechend ihres Punktwerts in die Gruppen intermediate-risk oder high-risk eingeteilt. Die low-risk Gruppe entfällt für unser Patientenkollektiv, da - wie aus der Einleitung zu entnehmen - durch Vorliegen eines Pankreaskarzinoms immer mindestens der Punktwert zwei des Khorana Scores (und damit immer mindestens eine intermediate-risk Einordnung) erreicht wird. Annähernd zwei Drittel der Patienten befanden sich in der intermediate-risk Gruppe.

Die Anzahl sowie die Anteile der Patienten an den unterschiedlichen Gruppen können den Abbildungen 12 und 13 entnommen werden.

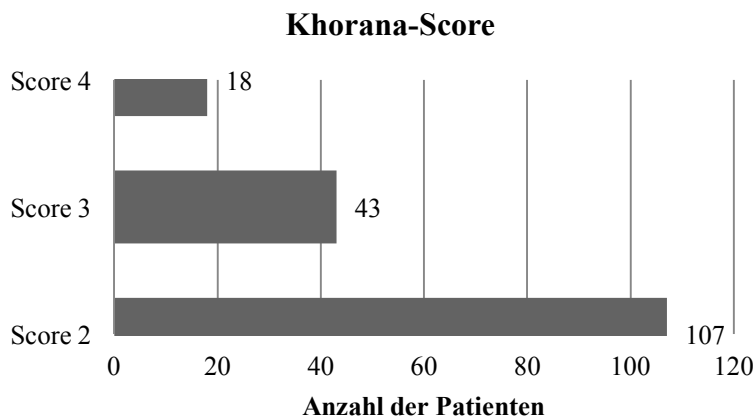


Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit jeweiligen Punktwerten des Khorana-Scores

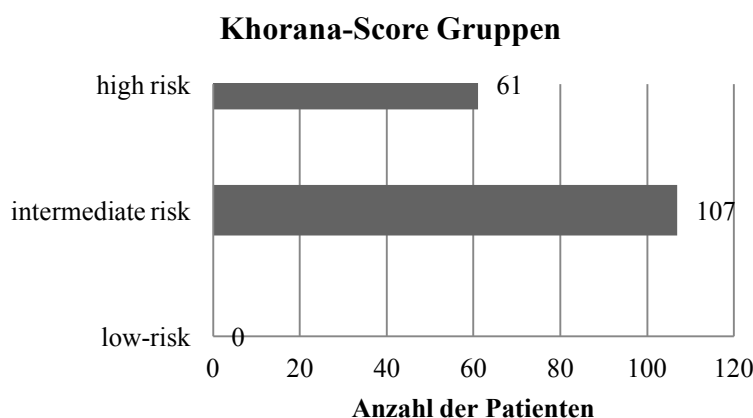


Abbildung 13: Patientenzahlen der Khorana-Score-Subgruppen

Die Auswertung der thrombembolischen Ereignisse erfolgte getrennt für die beiden Gruppen des Khorana-Scores. Bei vier Patienten konnte der Khorana-Score aufgrund fehlender Parameter nicht berechnet werden - diese wurden für die Analyse entfernt, so dass Daten von 168 Patienten analysiert werden konnten. Des Weiteren wurden die Thrombembolien in Gruppen zusammengefasst: arterielle Ereignisse, venöse Ereignisse mit bzw. ohne Lungenembolie, kombiniert arterielle und venöse Ereignisse mit bzw. ohne Lungenembolie. Das am häufigsten eingetretene thrombembolische Ereignis stellte die Thrombosierung abdomineller Gefäße dar, die zum größten Teil wohl auf die direkte Kompression durch den Tumor zurückzuführen ist; die klinische Signifikanz dieser Thrombosierungen ist zum momentanen Zeitpunkt unklar, deshalb wurden bei der Auswertung zwei Gruppen gebildet und diese jeweils getrennt ausgewertet: Thrombembolische Ereignisse inklusive Thrombosierung abdomineller Gefäße sowie thrombembolische Ereignisse exklusive Thrombosierung abdomineller Gefäße.

Auswertung der intermediate-risk-Gruppe:

Insgesamt befanden sich 107 von 168 Patienten in der intermediate-risk Gruppe, von diesen hatten 58 Patienten kein thrombembolisches Ereignis (entsprechend 54,2%), bei 25 Patienten konnte eine isolierte Thrombosierung abdomineller Arterien oder Venen nachgewiesen werden. Bei der Auswertung ohne Berücksichtigung dieser abdominellen Thrombosierungen hatten 24 Patienten ein thrombembolisches Ereignis unter palliativer Therapie. In absteigender Häufigkeit wurden venöse Ereignisse mit Lungenembolie (12 Patienten, entsprechend 50%), venöse Ereignisse ohne Lungenembolie (6 Patienten, entsprechend 25%), arterielle Ereignisse (4 Patienten, entsprechend 16%) und kombiniert arteriell-venöse Ereignisse ohne Lungenembolie (2 Patienten, entsprechend 8%) nachgewiesen. Die Auswertung ohne Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen können Abbildung 14 entnommen werden, die Auswertung mit Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen können Abbildung 15 sowie Tabelle 6 entnommen werden.

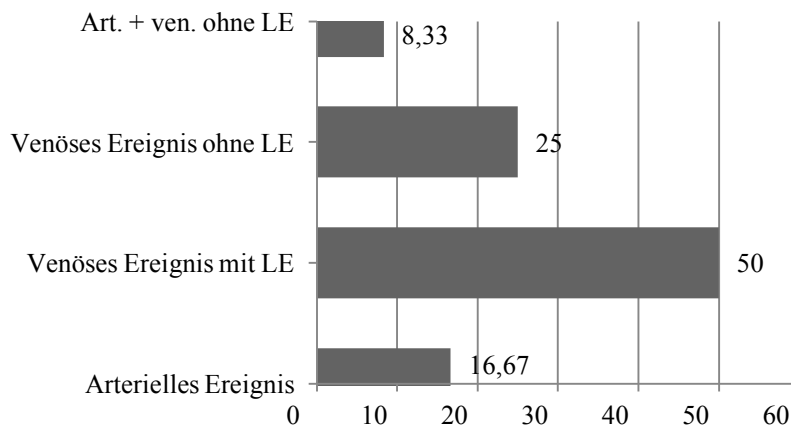


Abbildung 14: Thrombembolische Ereignisse (n=24) in der intermediate-risk-Gruppe (n=107) ohne Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen [Darstellung in %; Details s. Text]

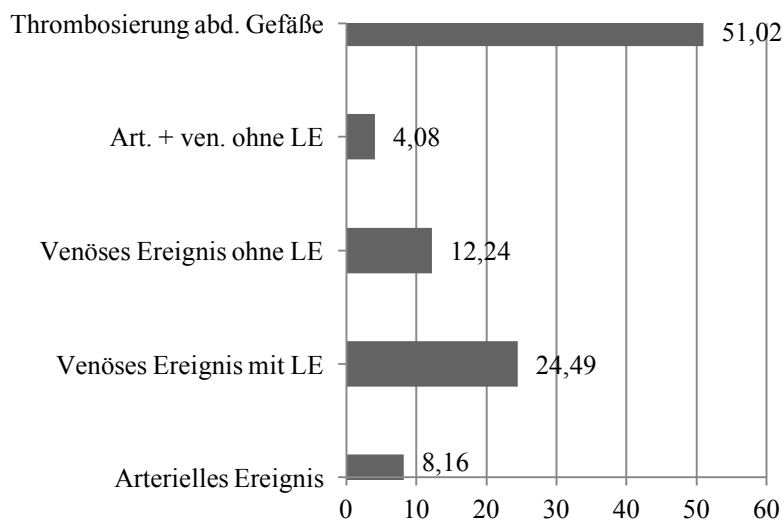


Abbildung 15: Thrombembolische Ereignisse (n=49) in der intermediate-risk-Gruppe (n=107) mit Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen [Darstellung in %; Details s. Text]

Auswertung der high-risk-Gruppe:

In der high-risk Gruppe des Khorana-Scores befanden sich insgesamt 61 von 168 Patienten, davon konnte bei etwas mehr als der Hälfte (31 Patienten) kein thrombembolisches Ereignis unter palliativer Therapie nachgewiesen werden. 12 Patienten (entsprechend 40%) hatten eine isolierte Thrombosierung abdomineller Gefäße; die Auswertung ohne Berücksichtigung dieser Patienten ergab die 18 folgenden thrombembolische Ereignisse in absteigender Häufigkeit: Venöse

Ereignisse mit Lungenembolie (11 Patienten, entsprechend 61%), venöse Ereignisse ohne Lungenembolie (5 Patienten, entsprechend 28%), sowie jeweils ein Patient mit rein arteriellem sowie kombiniert arteriell-venösem Ereignis (entsprechend jeweils knapp 6%). Dies kann Abbildung 16 und 17 sowie Tabelle 6 entnommen werden.

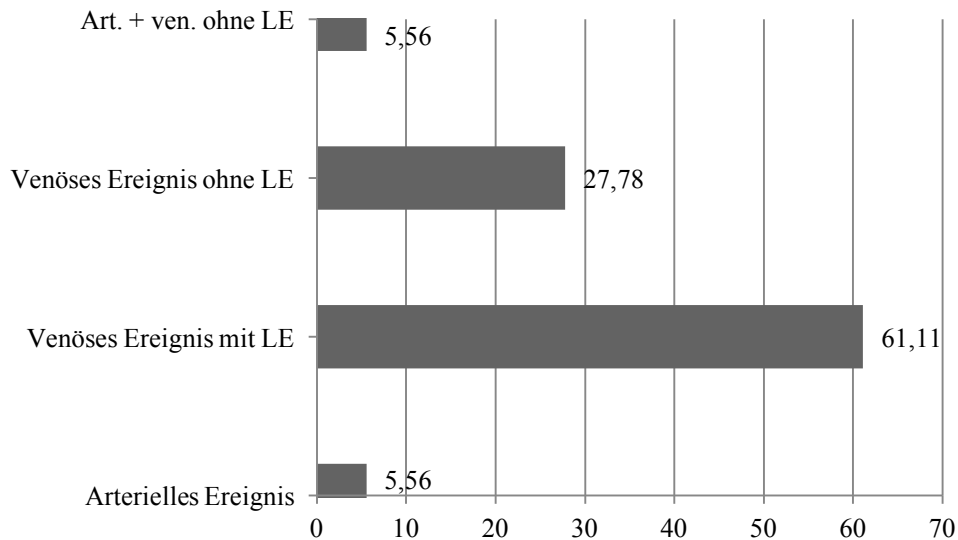


Abbildung 16: Thrombembolische Ereignisse (n=18) in der high-risk-Gruppe (n=61) ohne Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen [Darstellung in %; Details s. Text]

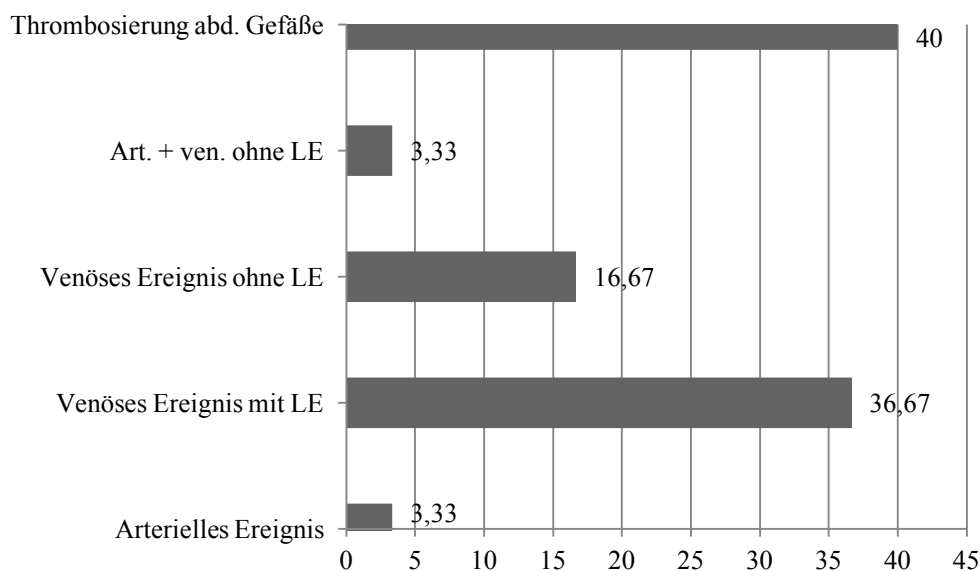


Abbildung 17: Thrombembolische Ereignisse (n=30) in der high-risk-Gruppe (n=61) mit Berücksichtigung abdomineller Thrombosierungen [Darstellung in %; Details s. Text]

	Intermediate-risk-Gruppe		High-risk-Gruppe	
	Patientenzahl	%	Patientenzahl	%
Patienten gesamt	107	62,21	61	35,47
Ereignis unter palliativer Chemotherapie	49	45,79	30	49,18
Kein Ereignis unter palliativer Chemotherapie	58	54,21	31	50,82
TEE inkl. Thrombosierung abdomineller Gefäße	49	100,00	30	100,00
davon arterielle TEE	4	8,16	1	3,33
davon venöse TEE mit LE	12	24,49	11	36,67
davon venöse TEE ohne LE	6	12,24	5	16,67
davon kombinierte arteriell-venöse TEE ohne LE	2	4,08	1	3,33
Thrombosierung abdomineller Gefäße	25	51,02	12	40,00
TEE exkl. Thrombosierung abdomineller Gefäße	24	100,00	18	100,00
davon arterielle TEE	4	16,67	1	5,56
davon venöse TEE mit LE	12	50,00	11	61,11
davon venöse TEE ohne LE	6	25,00	5	27,78
davon kombinierte arteriell-venöse TEE ohne LE	2	8,33	1	5,56

Tabelle 6: Thrombembolische Ereignisse [TEE] nach Khorana-Score. N=168, Mehrfachnennungen möglich

Abbildung 18 zeigt den Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in Bezug auf die Zuordnung der Gruppen des Khorana-Scores. Das mediane Überleben der Patienten in der intermediate-risk-Gruppe lag bei 10,3 Monaten (95% KI: 8,8 – 11,8). In der high-risk-Gruppe hingegen lag das mediane Überleben bei lediglich 6,7 Monaten (95% KI: 5,9 – 7,6). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren hier signifikant ($p=0,044$).

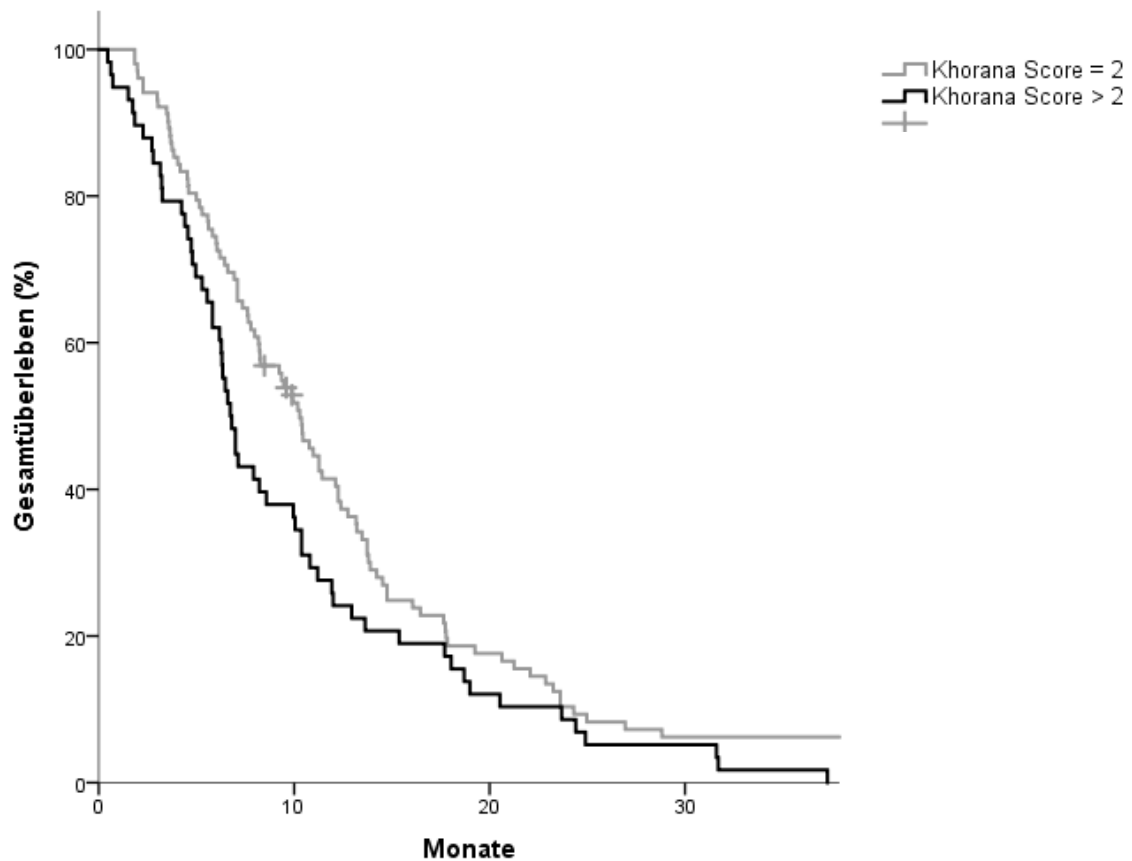


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Schätzerin in Bezug auf die Zuordnung der Gruppen des Khorana-Scores. n= 160, p=0,044

Auswertung des CONKO-Scores

Analog zur Auswertung des Khorana-Scores wurden die Patienten in zwei Subgruppen unterteilt: CONKO-Score kleiner drei Punkte (entsprechend dem alleinigen Vorliegen eines Pankreaskarzinoms ohne Vorliegen von anderen Parametern des CONKO-Scores), sowie CONKO-Score größer gleich drei Punkte (entsprechend dem Vorliegen eines Pankreaskarzinoms sowie Vorliegen von mindestens einem weiteren CONKO-Score-Parameter wie Thrombozytose, Anämie oder EPO-Substitution, Leukozytose, KPS \leq 70%).

Abbildung 19 zeigt den Kaplan-Meier-Schätzer für das Überleben in Bezug auf die Zuordnung der genannten Subgruppen des CONKO-Scores.

Das mediane Überleben der Patienten in der CONKO-Score < 3 Punkte-Gruppe (n=102) lag bei 10,5 Monaten (95% KI: 9,3 – 11,6). In der CONKO-Score \geq 3 Punkte-

Gruppe (n=60) lag das mediane Überleben bei 6,5 Monaten (95% KI: 5,8 – 7,1). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren statistisch signifikant ($p=0,006$).

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Raten thrombembolischer Ereignisse in den beiden Subgruppen des CONKO-Scores.

Von den Patienten mit einem CONKO-Score von weniger als 3 Punkten kam es bei 48 Patienten (entsprechend 45,7%) zu einem thrombembolischen Ereignis unter palliativer Therapie, wovon 52,1% auf Thrombosierungen abdomineller Gefäße entfielen. Bei 54,3% der Patienten mit einem CONKO-Score von < 3 Punkten wurde kein thrombembolisches Ereignis unter palliativer Therapie gefunden.

In der Gruppe der Patienten mit einem CONKO-Score von ≥ 3 Punkten wurde bei 46,2% der Patienten ein thrombembolisches Ereignis unter Therapie dokumentiert; wobei 40% der Ereignisse auf Thrombosierungen abdomineller Gefäße entfielen. 53,8% der Patienten kam es zu keinem thrombembolischen Ereignis unter palliativer Therapie.

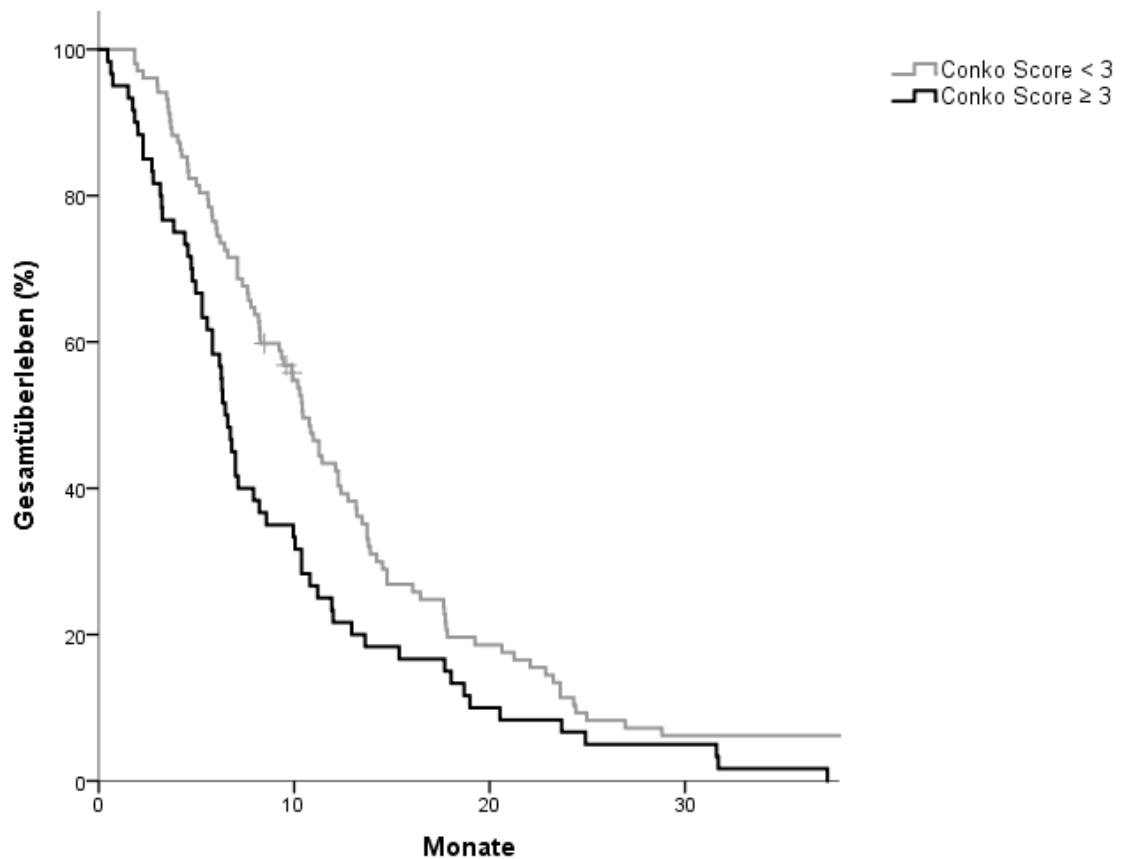


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf die Zuordnung der Subgruppen des CONKO-Scores. n= 162, p=0,006

	CONKO-Score < 3 Pkt.		CONKO-Score ≥ 3 Pkt.	
	n	%	n	%
Patienten gesamt	105	61,8	65	38,2
Kein TEE unter Therapie	57	54,3	35	53,8
TEE unter Therapie	48	45,7	30	46,2
Davon Thrombosierungen abd. Gefäße	25	52,1	12	40,0
TEE ohne Thromb. Abd. Gefäße	23	47,9	18	60

Tabelle 7: Rate der thrombembolischen Ereignisse nach CONKO-Score (n=170)

4.4 Nutzen einer prophylaktischen oder therapeutischen Antikoagulation

Zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten wurde dokumentiert, ob die Patienten eine Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung erhielten: am Zeitpunkt „baseline“ und während der palliativen Therapie. Da die baseline-Dokumentation besonders sorgfältig erfolgt ist, wurde bei der Auswertung insbesondere dieser Zeitpunkt berücksichtigt:

Von den insgesamt 172 Patienten erhielten baseline 114 (66,3%) keine Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung, 48 Patienten (27,9%) hatten schon vor dem Zeitpunkt baseline eine entsprechende Therapie, bei 8 Patienten (4,7%) wurde ab baseline eine solche Therapie angesetzt (alle erhielten ein niedermolekulares Heparin, sieben Patienten in prophylaktischer, ein Patient in therapeutischer Dosierung) und bei zwei Patienten (1,2%) fehlte eine Angabe.

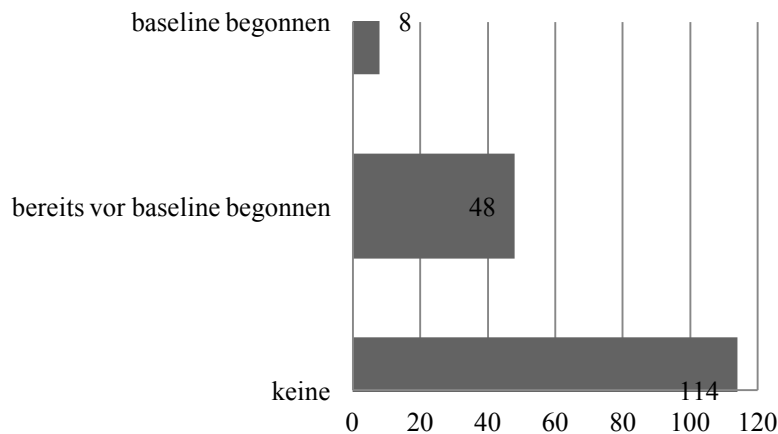


Abbildung 20: Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung baseline (n=170)

Unter den 7 Patienten mit baseline neu angesetztem niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung kam es in 5 Fällen zu einem thrombembolischen Ereignis, davon drei Thrombosierungen abdomineller Gefäße als Zufallsbefund in der radiologischen Diagnostik (deren klinische Signifikanz als eher gering eingestuft werden dürfte), eine cerebrale Ischämie mit letalem Ausgang und eine

katheterassoziierte Thrombose (s.u.). Bei keinem der acht Patienten trat im weiteren Verlauf eine Blutungskomplikation oder ein weiteres thrombembolisches Ereignis auf. Der Patient mit einem thrombembolischen Ereignis unter baseline neu angesetzter therapeutischer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin hatte eine Portthrombose als Zufallsbefund in der radiologischen Diagnostik. Diese wurde am Tag „baseline“ festgestellt und mit niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung versorgt. Im weiteren Verlauf bis zu seinem Tod 324 Tage (entsprechend 46 Wochen und 2 Tagen) später entwickelte er kein weiteres thrombembolisches Ereignis und keine Blutung unter Antikoagulation.

Insgesamt befanden sich 48 von 170 Patienten in der Gruppe der schon vor baseline gerinnungsspezifisch vorbehandelten Patienten: Davon waren 13 Patienten mit niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung, 7 mit niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung, 7 mit Cumarinderivaten, 19 mit Acetylsalicylsäure und zwei mit Clopidogrel behandelt. Diese Therapie wurde durch die behandelnden Ärzte in der Pankreaskarzinom-Spezialambulanz der Medizinischen Poliklinik III beibehalten, jedoch ist es möglich, dass für die Dauer eines potenziell stattgefundenen stationären Aufenthaltes auf niedermolekulares Heparin umgestellt wurde. Unter palliativer Therapie kam es in der Gruppe der 48 schon vor baseline antikoagulierten/Thrombozytenaggregations-gehemmten Patienten zu insgesamt 16 thrombembolischen Ereignissen, darunter eine tiefe Beinvenenthrombose unter niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung, zwei Lungenembolien unter ASS, zwei cerebrale Ischämien (einmal unter ASS, einmal unter Clopidogrel), drei tiefe Beinvenenthrombosen mit Lungenembolie (zwei davon unter niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung, eine unter prophylaktischer Dosierung), eine tiefe Beinvenenthrombose mit Lungenembolie und Thrombosierung abdomineller Gefäße unter ASS, eine Thrombosierung abdomineller Gefäße mit Milzinfarkt unter ASS sowie eine tiefe Beinvenenthrombose mit cerebraler Ischämie und eine Armvenenthrombose unter Marcumar. Außerdem wurden in fünf Fällen Thrombosierungen abdomineller Gefäße gefunden (zwei unter ASS, jeweils ein Fall unter niedermolekularem Heparin in therapeutischer und prophylaktischer Dosierung

sowie eine unter Cumarinderivaten). Einen Überblick hierzu geben die Abbildungen 20 und 21.

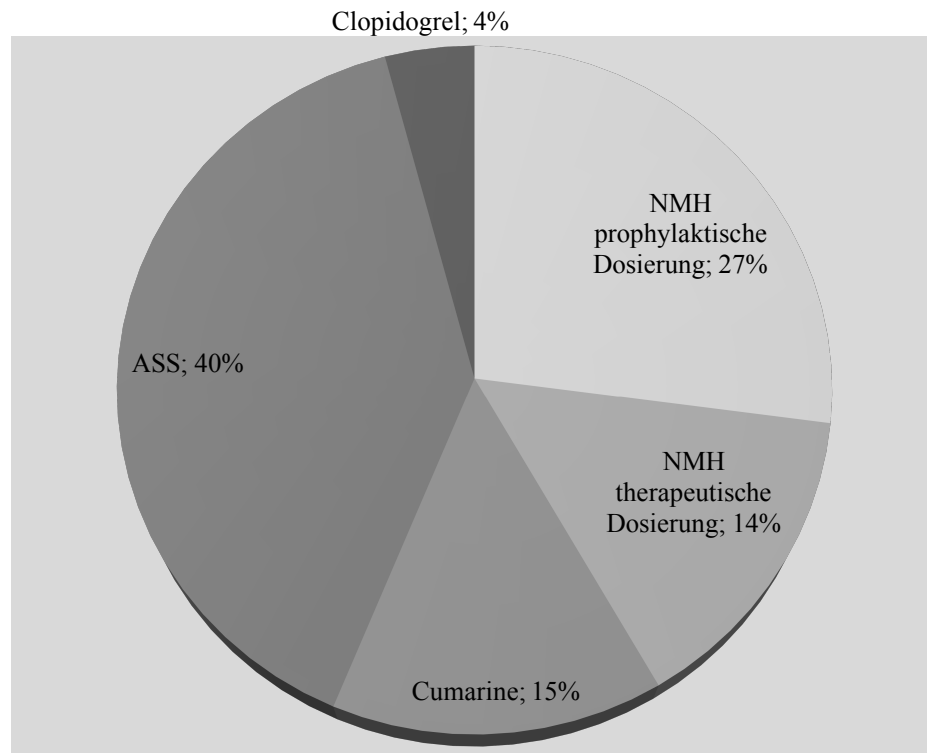


Abbildung 21: Vorbestehende Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung (n=48); [Darstellung in %; Details s. Text]

In der Gruppe der zum Zeitpunkt baseline nicht antikoagulierten/thrombozytenaggregationsgehemmten 114 Patienten erlitten 56 Patienten (49,1%) ein thrombembolisches Ereignis im Verlauf ihrer palliativen Chemotherapie; in der Gruppe der gerinnungsspezifisch behandelten Patienten lag die Rate bei 37,5%. Einen Überblick über die ermittelten Daten geben die Tabellen 8 und 9.

Des Weiteren wurden einige Patienten während der palliativen Therapie antikoaguliert, zum Teil (31 Patienten betreffend) auch nach eingetretenem thrombembolischem Ereignis; diese Daten konnten jedoch durch den retrospektiven Ansatz der Untersuchung teils nicht ausreichend dokumentiert werden um die notwendige Konstanz für eine diesbezügliche Analyse zu gewährleisten und wurden daher nicht mit in die Auswertung einbezogen.

	n	kein TEE	TEE
	170	93 (54,7%)	77 (45,3%)
keine AK	114	58 (50,9%)	56 (49,1%)
AK	56	35 (62,5%)	21 (37,5%)

Tabelle 8: Übersicht thrombembolische Ereignisse (TEE) und Antikoagulation (AK) zum Zeitpunkt „baseline“

	n %			Art des TEE								Gruppen Khorana-Score					
				gesamt		venös		arteriell		abd. Gefäße		im-risk		high-risk		n.n.b.	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
kein TEE	93	54,7	keine AK	58	62,4	entfällt						35	60,3	20	34,5	3	5,2
			AK	35	37,6							23	65,7	11	31,4	1	2,9
TEE	77	45,3	keine AK	56	72,7	26	46,4	3	5,4	27	48,2	37	66,1	18	32,1	1	1,8
			AK	21	27,3	8	38,1	5	23,8	8	38,1	14	66,7	7	33,3	0	0
Σ	170	100															

Tabelle 9: Übersicht über thrombembolische Ereignisse (TEE), Antikoagulation (AK) und Khorana-Score

Abbildung 22 zeigt den Kaplan-Meier-Schätzer für Überleben in Bezug auf die Patientengruppe, die eine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin erhielt versus die Patienten ohne prophylaktische Antikoagulation. Patienten mit ASS, Clopidogrel, Cumarinen und Antikoagulation in therapeutischer Dosierung wurden in diese Analyse nicht mit einbezogen. Das mediane Überleben der Patienten ohne prophylaktische Antikoagulation (n=55) lag bei 9,4 Monaten (95% KI: 7,0 – 11,8). In der Gruppe der Patienten mit prophylaktischer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (n=54) lag das mediane Überleben bei 10,8 Monaten (95% KI 7,2 – 14,5). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant (p= 0,775).

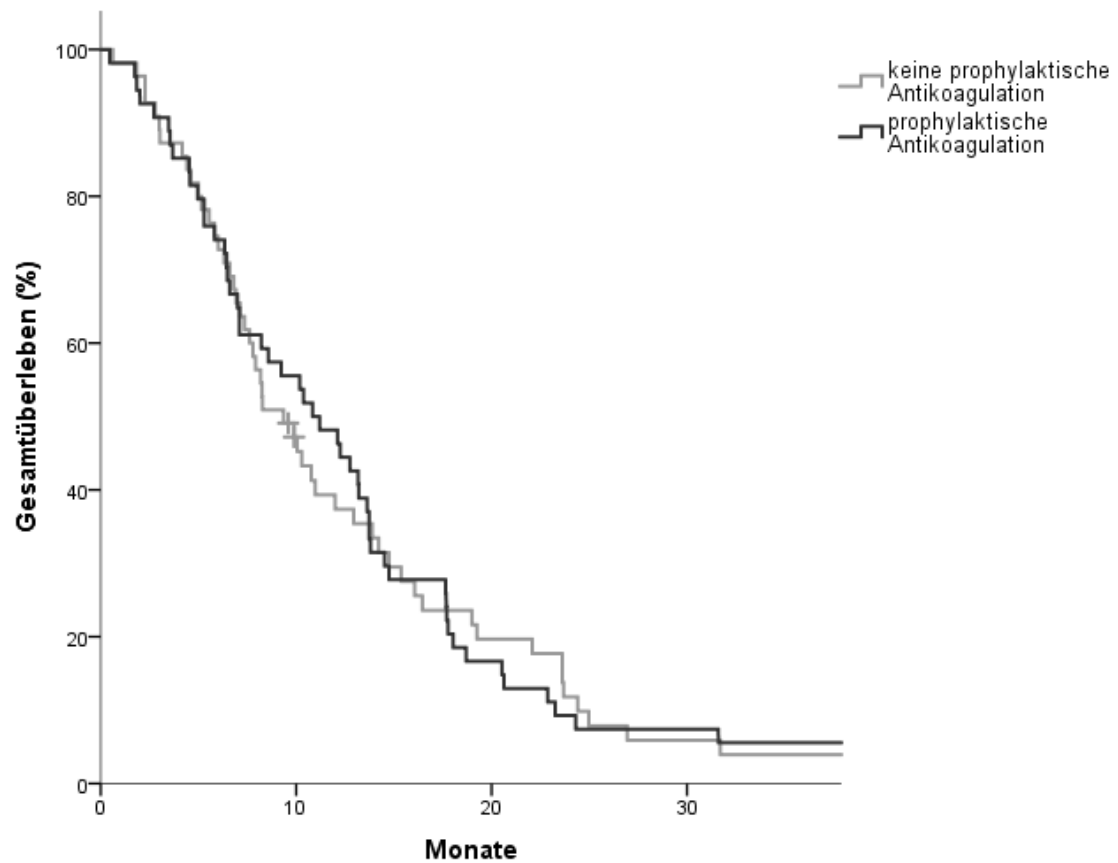


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Schätzer in Bezug auf Überleben unter prophylaktischer Antikoagulation und Überleben ohne Antikoagulation. n= 109, p=0,775

4.5 Blutungsrisiko unter Antikoagulation

Bei der Datenaufnahme wurden alle Blutungen ab baseline, die unter Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung auftraten mit der Schwere der Blutung (unterteilt in nicht-Hb-wirksam, Hb-wirksam sowie letal) erfasst. Insgesamt traten 11 Blutungsereignisse auf, davon waren vier nicht Hb-wirksam, sechs Hb-wirksam und eine Blutung letal.

In der Gruppe der nicht-Hb-wirksamen Blutungen kam es jeweils einmal zu einer oberen gastrointestinalen Blutung unter ASS, einer rezidivierenden Makrohämaturie unter niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung, einer rezidivierenden Epistaxis unter niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung sowie zu Teerstuhl unter Clopidogrel. Die thrombembolischen Ereignisse in dieser Gruppe ab baseline beschränkten sich auf Thrombosierungen abdomineller Gefäße mit Ausnahme des Patienten mit rezidivierender Makrohämaturie, dieser erlitt eine tiefe Beinvenenthrombose unter palliativer Therapie.

Unter den sechs Hb-wirksamen Blutungen gab es vier obere gastrointestinale Blutungen (jeweils zwei unter niedermolekularem Heparin in prophylaktischer und therapeutischer Dosierung), eine Nachblutung nach Radiofrequenzablation unter ASS, sowie eine Hämatochezie unter niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung.

In unserem Kollektiv erfassten wir im Beobachtungszeitraum eine Blutung mit letalem Ausgang, es handelte sich hierbei um eine obere gastrointestinale Blutung unter niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung bei Z. n. tiefer Beinvenenthrombose und konsekutiver Lungenembolie.

Acht der elf Patienten mit Blutungsereignis wiesen eine Thrombosierung abdomineller Gefäße auf, mit - wie schon mehrfach erwähnt - bisher nicht klar definierter klinischer Relevanz.

Unter den Patienten, die schon vor baseline antikoaguliert bzw. thrombozytenaggregationsgehemmt waren traten während der palliativen Therapie sieben Blutungsereignisse auf, davon wurden drei als nicht Hb-wirksam und vier als

Hb-wirksam klassifiziert. Es wurde kein letales Blutungsereignis in dieser Gruppe verzeichnet.

Einen detaillierten Überblick über die verschiedenen Blutungsereignisse geben Tabelle 10 und 11.

<u>Blutungsereignis</u>	<u>Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung</u>	<u>TEE</u>
<u>Gruppe 1: Nicht Hb-wirksam (n=4):</u>		
GI-Blutung	ASS	abd. Gefäße TBVT + abd.
rezidivierende Makrohämaturie	NMH therapeutische Dosierung	Gefäße
rezidivierende Epistaxis	NMH prophylaktische Dosierung	abd. Gefäße
Teerstuhl	Clopidogrel	abd. Gefäße
<u>Gruppe 2: Hb-wirksam (n=6):</u>		
Ösophagusvarizenblutung	NMH prophylaktische Dosierung	abd. Gefäße
Hämatochezie	NMH prophylaktische Dosierung	abd. Gefäße
Ulcusblutung	NMH therapeutische Dosierung	abd. Gefäße
rezidivierende obere GI-Blutung	NMH prophylaktische Dosierung	abd. Gefäße
Ulcusblutung	NMH therapeutische Dosierung	Lungenembolie
Nachblutung nach Radiofrequenzablation	ASS	abd. Gefäße
<u>Gruppe 3: Blutung mit letalem Ausgang (n=1):</u>		
obere GI-Blutung	NMH prophylaktische Dosierung	TBVT + LE

Tabelle 10: Blutungsereignisse unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung (n=11)

	Gruppe 1 (AK baseline vorbestehend)	Gruppe 2 (AK unter Therapie begonnen)
Patientenzahl (n)	48	66
Blutungen gesamt	7 (14,6%)	4 (6,1%)
Davon nicht Hb-relevant	3 (42,9%)	1 (25%)
Davon Hb-relevant	4 (57,1%)	3 (50%)
Davon letal	0 (0%)	1 (25%)

Tabelle 11: Blutungsereignisse unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung (AK) getrennt nach Beginn der Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung

5. Diskussion

Der Zusammenhang zwischen thrombembolischen Ereignissen und bestimmten Tumorerkrankungen ist seit langem bekannt; die in den letzten Jahren erschienenen Daten bestätigten die Notwendigkeit sich genauer mit dieser Thematik auseinanderzusetzen, vor allem um eine klinisch relevante Senkung von Morbidität und Mortalität für die Patientengruppe zu erreichen. Die genaue Analyse, welche Patientengruppen zur Hochrisikogruppe für die Entwicklung von tumorassoziierten thrombembolischen Ereignissen gehören und demzufolge möglicherweise deutlich von einer Thrombembolieprophylaxe profitieren ermöglicht einen sichereren und individuelleren Umgang mit unseren Patienten.

5.1 Patientencharakteristika

Im Hinblick auf die Patientencharakteristika bestand in dieser monozentrischen Studie bezüglich des medianen Alters, des Geschlechts, der Tumorhistologie sowie der – lokalisation ein repräsentatives Kollektiv für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom. Im Gegensatz dazu ist jedoch anzumerken, dass die palliative Situation der eingeschlossenen Patienten – die also ein lokal-fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium erreicht hatten – die Vergleichbarkeit mit anderen hämostaseologischen Studien zu soliden Tumoren einschränken kann.

Das retrospektive Setting der Untersuchung brachte mehrere Schwierigkeiten mit sich: Die ambulante Betreuung der Patienten, die durch den retrospektiven Ansatz nicht erfolgte Aufklärung der Patienten über die Notwendigkeit der Information der betreuenden Ärzte der Pankreaskarzinom-Spezialambulanz im Falle eines ggf. heimatnah diagnostizierten/behandelten thrombembolischen Ereignisses bzw. eines Blutungsereignisses könnte zu einer weniger exakten Dokumentation dieser Ereignisse geführt haben als es möglicherweise in einem prospektiven Setting zu erwarten gewesen wäre. Ebenso besteht außerdem die Möglichkeit, dass andere mitbehandelnde Ärzte (z. B. Hausärzte) durch fehlende Information die angesetzte Thromboseprophylaxe ab- oder umsetzten.

5.2 Inzidenz thrombembolischer Ereignisse

Zur Inzidenz thrombembolischer Ereignisse bei Patienten mit Pankreaskarzinom existieren bereits zahlreiche Veröffentlichungen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Fragestellung untersucht, wie viele Patienten des an der LMU München behandelten Kollektivs im Laufe ihrer palliativen Chemotherapie ein thrombembolisches Ereignis entwickelten und welche Art des Ereignisses (arteriell versus venös) besonders häufig war.

Eine Problematik bezüglich der Vergleichbarkeit der einzelnen Veröffentlichungen besteht unter anderem darin, dass keine übereinstimmende Definition dessen, was als thrombembolisches Ereignis gewertet wird existiert. Bei Blom et al. werden Venenthrombosen der Extremitäten und Lungenembolien als thrombembolische Ereignisse gezählt, wobei unklar bleibt, ob nur symptomatische Ereignisse einbezogen wurden oder ein Screening erfolgte (Blom et al., 2006). Epstein hingegen analysierte sowohl arterielle als auch venöse Ereignisse und bezog symptomatische Ereignisse und Zufallsbefunde in die Analyse mit ein (Epstein et al., 2011). Wir entschieden uns, sämtliche – arterielle, venöse, katheterassoziierte, nicht-katheterassoziierte, symptomatische und zufällig diagnostizierte – Ereignisse in die Auswertung mit einzubeziehen.

Bei Untersuchungen, die nur symptomatische Ereignisse auswerten ist jedoch davon auszugehen, dass gerade beim Pankreaskarzinom eine hohe Dunkelziffer an subklinischen thrombembolischen Ereignissen besteht; im Rahmen unserer Analyse waren zwei Drittel der Thrombembolien Zufallsbefunde der radiologischen Diagnostik. Die Frage, ob diese Zufallsbefunde klinische Konsequenzen haben kann auch an dieser Stelle sicher nicht abschließend beantwortet werden.

Bei der Auswertung der thrombembolischen Ereignisse in der Anamnese wurde festgestellt, dass von den Patienten, die ein Ereignis in der Anamnese aufwiesen knapp 90% ein Ereignis erlitten, das als malignomassoziiert gewertet werden musste. Dies unterstreicht auch die Wichtigkeit, im klinischen Alltag bei spontan auftretenden Thrombembolien unklarer Genese ein paraneoplastisches Geschehen in Erwägung zu

ziehen (Piccioli et al., 2004). Die folgenden Abschnitte erläutern die Auswertung der Thrombembolien, die *ab Beginn* der palliativen Chemotherapie auftraten.

Hier zeigte sich, dass besonders die Thrombosierung abdomineller Gefäße - in der Regel durch Tumorkompression von außen - häufig auftrat (n=44, 44,9%), wobei hier die klinische Signifikanz zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden kann. Einige neuere Studien zeigten einen nachteiligen Effekt auf das Überleben bei Vorliegen eines lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms mit Thrombosierung abdomineller Gefäße (Maraveyas et al., 2012). Ob dies der Thrombose an sich oder der Tatsache, dass diese Patienten an einer fortschreitenden Tumorerkrankung mit palliativer Situation leiden geschuldet ist, ist bisher unklar.

Des Weiteren stellten wir in Übereinstimmung mit der Untersuchung von Epstein und Mitarbeitern fest, dass arterielle Ereignisse deutlich seltener auftraten als venöse (8 Ereignisse versus 46 Ereignisse, Thrombosierung abdomineller Gefäße ausgenommen) (Epstein et al., 2011). Dieser Umstand stimmt mit aktuellen Untersuchungen zur Thrombembolieprophylaxe bei Karzinompatienten, die die Überlegenheit von niedermolekularem Heparin gegenüber Kumarinderivaten zeigten, überein (Laporte et al., 2012), da pathophysiologisch die niedermolekularen Heparine eher im venösen Gefäßsystem wirken, während Vitamin-K-Antagonisten ihre Wirkung auch im arteriellen System entfalten. Auffällig stellte sich außerdem dar, dass die Rate arterieller Ereignisse in unserer Untersuchung deutlich höher war als in der von Epstein et al., was möglicherweise darauf zurückzuführen sein könnte, dass wir jedes Ereignis im Laufe des follow-up werteten, wohingegen Epstein et al. nur das erste aufgetretene Ereignis auswertete. Die genannten Studienergebnisse sind in Tabelle 12 den an der LMU München erhobenen Daten gegenübergestellt.

	Mándala et al.	Epstein et al.	LMU München
Patientenzahl n	227	1915	172
Tumorstadien	LAPC, metastasiert	alle Stadien	LAPC, metastasiert
Patienten ohne TEE	168 (74%)	1225 (64%)	137 (80%)
Patienten mit TEE	59 (26%)	690 (36%)	35 (20%)
davon arterielle Ereignisse	n.n.b.	30 (4,4%)	8 (15%)

Tabelle 12 Studien zu thrombembolischen Ereignissen beim Pankreaskarzinom im Vergleich

Insgesamt kam es bei 35 (20,4%) der Pankreaskarzinom-Patienten in unserem LMU Kollektiv zu einem thrombembolischen Ereignis, wenn man die häufige Thrombosierung abdomineller Gefäße miteinbezieht sogar bei 79 Patienten (45,9%). Ähnliche Ergebnisse lieferte Mandala et al.: Bei 26,0% ihrer Pankreaskarzinom-Patienten traten thrombembolische Ereignisse auf. Hier existierte auch die größte Übereinstimmung im Patientenkollektiv: Patientenzahl, medianes Alter und eingeschlossene Tumorstadien war in etwa mit unserer Kohorte vergleichbar (Mandala et al., 2007).

Mit einer deutlich größeren Anzahl von Patienten (n=1915) kam Epstein et al. auf eine Rate von 36% thrombembolischer Ereignisse, wobei hier alle Tumorstadien des Pankreaskarzinoms miteingeschlossen wurden. Die Mehrzahl der Ereignisse trat in fortgeschrittenen Tumorstadien (LAPC sowie metastasiert) auf (Epstein et al., 2011).

Die Überlebensanalysen der Daten zeigten, dass in unserem LMU Kollektiv das Auftreten thrombembolischer Ereignisse interessanterweise keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamt-Überleben hatte; allerdings zeigte sich ein gewisser Trend für besseres OS in der Subgruppe der nicht-symptomatischen thrombembolischen Ereignissen versus der symptomatischen Ereignisse (siehe Abbildung 11).

Die von uns erhobenen Daten korrelieren bezüglich der Inzidenz und Lokalisation (arteriell versus venös) größtenteils mit den Angaben der aktuellen Literatur. Diese

gewährleistet jedoch in vielen Fällen keine direkte Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Ein-, Ausschluss- und Diagnosekriterien.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass idiopathische Thrombembolien ein paraneoplastisches Geschehen darstellen können, in fortgeschrittenen Tumorstadien des Pankreaskarzinoms in 20 bis 46% thrombembolische Ereignisse auftraten und Ereignisse im venösen Gefäßsystem etwa 6-mal häufiger waren als im arteriellen System.

5.3 Anwendung des Khorana- und CONKO-Scores auf unser Patientenkollektiv

Der Khorana-Score identifiziert eine Reihe leicht zu erhebender Risikofaktoren und ermöglicht es, die Tumorpatienten mittels eines einfachen Punktesystems in verschiedene Risikogruppen bezüglich der Thrombembolieentstehung einzuteilen. Er kann außerdem eine Entscheidungshilfe bei der Frage sein, ob ein bestimmter Patient von einer Thrombembolieprophylaxe profitieren könnte (Lyman et al., 2013).

Der CONKO-Score ersetzt wie oben beschrieben das Kriterium „ $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ “ des Khorana-Scores durch „ $\text{KPS} \leq 70\%$ “ im Sinne einer besseren Anpassung an die Patientencharakteristika.

Kann der Khorana-Score an unserem Patientenkollektiv nachvollzogen werden?

Zunächst fällt auf, dass in unserem Kollektiv die Raten thrombembolischer Ereignisse unabhängig von der Risikogruppe des Khorana-Score doch deutlich höher ausfielen als in der Vergleichsgruppe bei Khorana und Co-Autoren: In unserer intermediate-risk-Gruppe erlitten rund 22% der Patienten ein thrombembolisches Ereignis (Thrombosierung abdomineller Gefäße bereits ausgenommen), während es in der Vergleichsgruppe bei Khorana et al. 1,8% und 2,0% waren (bei Khorana et al. werden sowohl die Zahlen für die „development“ als auch für die „validation cohort“ angegeben). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der high-risk Gruppe: Hier erlitten fast 30% unserer Patienten eine Thrombembolie (abdominelle Gefäße ebenfalls ausgenommen), während es bei Khorana et al. nur 7,1 und 6,7% waren (Khorana et al., 2008). Dafür kommen verschiedene Gründe in Frage:

Erstens unterschied sich die Beobachtungszeit wesentlich; bei Khorana et al. waren es im Median 2,5 Monate, während in der vorliegenden Arbeit 92,4% der eingeschlossenen Patienten bis zum Tod nachbeobachtet wurden. Einen der wichtigsten Faktoren für die Entwicklung einer Thrombembolie stellt die Fernmetastasierung dar (Mandala et al., 2008). Dadurch könnte der Beobachtungszeitraum bis zum Tod der Patienten mit bei Studieneinschluss lokal fortgeschrittener Erkrankung dazu geführt haben, dass zum Zeitpunkt der

Fernmetastasierung auftretende Ereignisse miterfasst wurden, was bei einem follow-up von im Median 2,5 Monaten eher als unwahrscheinlich anzusehen ist.

Zweitens war die Definition eines thrombembolischen Ereignisses unterschiedlich; bei Khorana et al. wurden arterielle Ereignisse nicht in die Auswertung mit einbezogen, diese machten bei unseren Patienten aber 17,4% aller beobachteter Thrombembolien aus.

Drittens wurde eine Thrombembolie bei Khorana et al. durch den behandelnden Arzt diagnostiziert, was darauf schließen lassen könnte, dass in der Mehrzahl symptomatische Ereignisse ausgewertet wurden, wohingegen in der vorliegenden Arbeit alle radiologischen, sonographischen, sowie sonstigen konsiliarischen Untersuchungsbefunde in der Patientenakte auf Thrombembolien überprüft wurden, sodass vielfach auch nicht symptomatische Ereignisse in die Auswertung mit einfließen: 2/3 der Ereignisse in unserer LMU Kohorte waren nicht symptomatische Zufallsbefunde.

Viertens trägt der Khorana-Score dem Tumorstadium keine Rechnung. Es werden zwar wie bereits erläutert bestimmte Malignome mit Punktwerten versehen (Khorana, 2012) - neben dem Magenkarzinom fällt auch das Pankreaskarzinom in der Gruppe der Malignome mit der höchsten erreichbaren Punktzahl 2 - aber den Umstand, dass lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Karzinome ein deutlich höheres Thrombembolierisiko haben als frühere Stadien (Mandala et al., 2008) bildet der Khorana-Score nicht ab. In der vorliegenden Untersuchung aus der LMU München waren 20% der Patienten im lokal-fortgeschrittenen Stadium und 80% wiesen baseline bereits Fernmetastasen auf, deshalb war eine höhere Rate an Thrombembolien durchaus zu erwarten.

Fünftens gibt der Khorana-Score die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines thrombembolischen Ereignisses unter Chemotherapie ohne Antikoagulation an, während in dieser Arbeit die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse unter Chemotherapie in den unterschiedlichen Khorana-Subgruppen mit und ohne Antikoagulation analysiert wurde. Dies ist sicher eine relevante Limitation und insbesondere in der Gegenüberstellung der Inzidenzraten (Tabelle 14) zu berücksichtigen.

Einen Überblick über die Unterschiede der beiden Analysen gibt Tabelle 13, eine Gegenüberstellung der thrombembolischen Ereignisse in den Khorana-Score-Gruppen gibt Tabelle 14.

	KHORANA et al.	LMU München
Patientenzahl	4066	168
Studiendesign	prospektiv	retrospektiv
Zeitraumen	März 2002 – Oktober 2005	Juli 2002 – Oktober 2010
Follow-up	Für höchstens 4 Zyklen Chemotherapie, im Median 2,5 Monate	bis 30.11.2011
Eingeschlossene Malignome	Verschiedene histologisch gesicherte Malignome	Pankreaskarzinom
Eingeschlossene Tumorstadien	alle	LAPC und metastasiert
Art TEE	nur venöse Ereignisse	arterielle und venöse Ereignisse
Diagnose der TEE	durch Studienarzt	durch Aktendurchsicht

Tabelle 13: Überblick über Unterschiede in den Arbeiten von Khorana et al. und der LMU München

	KHORANA et al.	LMU München
Rate TEE in intermediate risk-Gruppe	1,8% / 2,0%	22,4%
Rate TEE in high risk-Gruppe	7,1% / 6,7%	29,5%

Tabelle 14: Thrombembolische Ereignisse in intermediate-und high-risk-Gruppen bei Khorana et al. und LMU München (für Khorana et al. sind jeweils die Daten für die „development“ und „validation cohort“ angegeben)

Interessanterweise fand sich in der Analyse der Überlebenszeiten je nach Subgruppe des Khorana-Scores, dass die Patienten in der intermediate-risk-Gruppe statistisch signifikant länger überlebten als die Patienten in der high-risk-Gruppe. Da einige der im Khorana-Scores verwendeten Parameter (wie Leukozytose, Anämie oder BMI) als prognostisch relevante Variablen beim Pankreaskarzinom bereits beschrieben sind, ist hier nicht ganz überraschend auch von einer prognostischen Bedeutung des Khorana-Scores auszugehen (Abbildung 18); selbiges fand sich entsprechend auch für den CONKO-Score (Abbildung 19).

Die Anwendung des CONKO-Scores auf das LMU-Kollektiv erbrachte in Bezug auf den Vergleich mit dem Khorana-Score kaum Unterschiede, da die Anzahl der Subgruppe CONKO-Score < 3 Punkte und die der Khorana-Score intermediate-risk-Gruppe logischerweise exakt übereinstimmte. Im Vergleich der high-risk-Gruppe des Khorana-Scores mit der CONKO-Score-Gruppe mit ≥ 3 Punkten konnten in der CONKO-Score ≥ 3 -Punkte-Gruppe insgesamt zwei Patienten mehr miteingeschlossen werden. Auch in Bezug auf das Überleben zeigte sich ein statistisch signifikant besseres OS für die Patienten in der Gruppe CONKO-Score < 3 verglichen mit den Patienten mit einem CONKO-Score ≥ 3 Punkte (s. oben). Somit konnte an unserem Patientenkollektiv eine prädiktive Bedeutung für die Vorhersage eines TEE anhand des CONKO-Scores nicht validiert werden (siehe Tabelle 7).

5.4 Nutzen einer prophylaktischen/therapeutischen Antikoagulation

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass venöse thrombembolische Ereignisse bei unterschiedlichen Tumorentitäten einen unabhängigen negativen Faktor für die Prognose dieser Patienten darstellten (Sorensen et al., 2000). Daraufhin stellte sich die naheliegende Frage, ob es sinnvoll ist, diesen Patienten eine Thromboseprophylaxe anzubieten, um die Rate an Thrombembolien zu verringern (Riess et al., 2008): Bei einer Untersuchung von Pelzer et al. mit einer Fallzahl von 19 Patienten kam es nur in einem Fall zu einem symptomatischen, nicht-letalen thrombembolischen Ereignis während der palliativen Chemotherapie und gleichzeitiger Enoxaparingabe (Pelzer et al., 2014a). Die finalen Daten aus der randomisierten CONKO-004-Studie zeigten jedoch, dass die Senkung der Thrombembolierate keinen Einfluss auf Überleben und TTP brachte (Pelzer et al., 2015).

Konnte in unserem Kollektiv die Rate an Thrombembolien durch Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung relevant gesenkt werden?

Wie erwartet zeigte sich eine hohe Rate an thrombembolischen Ereignissen über alle Patienten von 45,3%, die vermutlich der Tumorentität und den fortgeschrittenen Tumorstadien geschuldet ist. An dieser Stelle soll auch noch einmal darauf hingewiesen werden, dass Thrombosierungen abdomineller Gefäße in die Auswertung mit einbezogen wurden.

In der Gruppe der zum Zeitpunkt baseline nicht antikoagulierten/thrombozytenaggregationsgehemmten 114 Patienten erlitten 49,1% ein thrombembolisches Ereignis im Verlauf ihrer palliativen Chemotherapie; in der Gruppe der gerinnungsspezifisch behandelten Patienten 37,5%, wohingegen in der aktuellen Literatur Raten von 15 – 20% versus 5% für die erstgenannte Gruppe angegeben werden (Pelzer et al., 2014a) (Oo, 2013). Diese Abweichung mag wiederum dem Umstand Rechnung tragen, dass sich die Definitionen und die Diagnostik der Ereignisse in den einzelnen Studien deutlich unterscheidet. Bezogen auf das Überleben

zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen erfolgter Antikoagulation und nicht erfolgter Antikoagulation, übereinstimmend mit aktueller Literatur, speziell den Daten der CONKO-004 Studie (Pelzer et al., 2015).

Interessant war außerdem die hohe Rate abdomineller Thrombosierungen in der Gruppe der Nicht-Antikoagulierten (48,2%). Wie bereits erwähnt, ist die klinische Relevanz dieser Ereignisse aktuell unklar, jedoch gibt es Anzeichen für eine schlechtere Prognose bei Pankreaskarzinompatienten in fortgeschrittenen Stadien und abdominellen Thrombosierungen (Maraveyas et al., 2012).

Eine Auffälligkeit zeigte sich bei der Auswertung des Anteils arterieller Ereignisse in den unterschiedlichen Gruppen: Hier kam es bei der Gruppe der antikoagulierten Patienten - bei geringer Fallzahl - zu möglicherweise mehr Ereignissen als in der Vergleichsgruppe (5 versus 3 Ereignisse, entsprechend 23,8% versus 5,4%). Eine mögliche Begründung könnte sein, dass bei einigen Patienten dieser Gruppe bereits vorbestehend makro-/mikroangiopathische Veränderungen vorlagen, die dann (tumorunabhängig) zu einem arteriellen Ereignis führten. Diese Annahmen werden dadurch untermauert, dass 48 der baseline antikoagulierten Patienten bereits in der Anamnese eine Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung aufwiesen.

Die Auswertung in Bezug auf den Khorana-Score ergab ähnliche prozentuale Anteile der Patienten in der high-/intermediate-risk Gruppe für die Verteilung auf die Subgruppen thrombembolisches Ereignis ja/nein und Antikoagulation erfolgt ja/nein. Etwa ein Drittel der Patienten mit Thrombembolie wurde der high-risk Gruppe zugeordnet, zwei Drittel der intermediate-risk Gruppe. Es kann letztendlich nur spekuliert werden, weshalb diese Verteilung nicht (wie zu erwarten) umgekehrt war; möglicherweise war auch die Fallzahl in der vorliegenden Untersuchung zu gering.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Häufigkeit des Auftretens thrombembolischer Ereignisse durch adäquate Antikoagulation auch in der vorliegenden Arbeit reduziert werden konnte.

5.5 Blutungsrisiko unter Antikoagulation

Seit einiger Zeit wird ein generell erhöhtes Blutungsrisiko neben dem erhöhten Thrombembolierisiko bei Patienten mit Tumorerkrankungen diskutiert (Prandoni et al., 2002). Abschließend sollte die Frage, ob bei den Patienten, die antikoaguliert bzw. thrombozytenaggregationsgehemmt wurden ein erhöhtes Blutungsrisiko vorlag, beantwortet werden.

Vorweg ist kritisch anzumerken, dass aufgrund des retrospektiven Ansatzes nur auf eine geringe Fallzahl zurückgegriffen werden konnte und die rheologische Beeinflussung durch unterschiedliche Wirkstoffe und Dosierungen erfolgte. Dies erschwert den Vergleich mit anderen Studien. Des Weiteren ist die Konstanz der Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung auf die gesamte Dauer des Follow-up nicht zwingend gegeben, da wie schon erwähnt die Möglichkeit besteht, dass andere Ärzte/Kliniken in die Behandlung eingriffen.

Wir unterteilten wie schon weiter oben erörtert die Patienten in zwei Gruppen ein: Die Patienten, die bereits vor dem Zeitpunkt baseline eine Antikoagulation hatten stellten die erste Gruppe dar, die Patienten, die zu jedwedem Zeitpunkt im Laufe ihrer palliativen Chemotherapie eine Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung erhielten, die zweite. In beiden Gruppen bestanden unterschiedlich hohe Blutungsrisiken (14,1% in der Gruppe mit vorbestehender Antikoagulation versus 6,1% in der Gruppe mit Beginn der Antikoagulation unter palliativer Therapie), wobei der Anteil an Hb-wirksamen Blutungen in der ersten Gruppe etwas höher war (57,9% versus 50%), dafür aber keine Blutung mit letalem Ausgang auftrat (0% versus 25%). Blutungsereignisse traten in einer vergleichbaren Studie von Maraveyas an 123 Patienten nur in 3% der Fälle auf, was möglicherweise daran liegen könnte, dass hier nur schwerwiegende Blutungen als Ereignis klassifiziert wurden (im Gegensatz zu allen - auch nicht Hb-relevanten - Ereignissen in der vorliegenden Arbeit). Außerdem erhielten in der genannten Untersuchung alle Patienten zu bestimmten Zeitpunkten eine exakte Dosis an Dalteparin laut Studienprotokoll, was die Vergleichbarkeit mit unserer Arbeit (multiple Wirkstoffe und unterschiedliche applizierte Dosierungen) weiter einschränkt.

Erstaunlicherweise waren bei Maraveyas die Blutungsereignisse in der Gruppe der Patienten, die Dalteparin erhielt genauso häufig wie in der Kontrollgruppe (Maraveyas et al., 2012). Rückblickend wäre also eine Analyse der Patienten, die keine Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung erhielten im Hinblick auf Blutungen ebenfalls interessant gewesen, dies ließ sich aus den erhobenen Daten dieser Arbeit aber nicht rekonstruieren.

Die Thrombembolieprophylaxe bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom kann laut aktuellen Empfehlungen indiziert sein, wenn eine Chemotherapie erfolgt und ein niedriges Blutungsrisiko vorliegt (Farge et al., 2013). Nicht nur thrombembolische Ereignisse, sondern auch Blutungen stellen ein relevantes Risiko für Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom dar: In der vorliegenden Arbeit erlitten knapp 9,6% der gerinnungsspezifisch behandelten Patienten ein Blutungsereignis. Demzufolge gilt es im klinischen Alltag, die Risiken einer Thromboseprophylaxe mit dem Blutungsrisiko kritisch abzuwägen.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend ist aus dieser retrospektiven Analyse an der LMU München abzuleiten, dass idiopathische Thrombembolien (beim Pankreaskarzinom) ein paraneoplastisches Geschehen darstellten und der Diagnose vorausgehen können. Im LMU Kollektiv traten beim Pankreaskarzinom in 20% bis 46% thrombembolische Ereignisse auf und Ereignisse im venösen Gefäßsystem waren etwa 6-mal häufiger als im arteriellen System.

In unserem Kollektiv konnten die Thrombembolieraten, die nach dem Khorana-Score zu erwarten gewesen wären aufgrund verschiedener Aspekte nur im Ansatz nachvollzogen werden: Die Thrombembolierate der high-risk Gruppe lag bei uns nur gering über der der intermediate-risk Gruppe. Eine mögliche Begründung könnte sein, dass unsere Raten an thrombembolischen Ereignissen zudem deutlich über den von Khorana et al. publizierten lagen. Auch anhand des CONKO-Scores konnte - im Gegensatz zu vorausgegangenen externen Studien - keine valide Definition einer Subgruppe mit erhöhtem Thrombembolie-Risiko erfolgen.

Die Häufigkeit des Auftretens thrombembolischer Ereignisse konnte durch adäquate Antikoagulation reduziert werden. Aktuelle Studiendaten aus der randomisierten CONKO-004-Studie legen jedoch nahe, dass diese Reduktion zu keinem Überlebensvorteil für die Patienten führt. Diese für den klinischen Alltag wichtige Beobachtung konnte auch an unserem Kollektiv bestätigt werden.

Nicht nur thrombembolische Ereignisse, sondern auch Blutungen stellen ein relevantes Risiko für Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom dar: In der vorliegenden Arbeit erlitten 9,6% der Patienten unter Antikoagulation ein Blutungsereignis. Demzufolge gilt es für den Kliniker, die Risiken einer Thromboseprophylaxe mit dem Blutungsrisiko individuell und verantwortungsbewusst abzuwägen.

7. Literaturverzeichnis

- AY, C., DUNKLER, D., MAROSI, C., CHIRIAC, A. L., VORMITTAG, R., SIMANEK, R., QUEHENBERGER, P., ZIELINSKI, C. & PABINGER, I. 2010. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*, 116, 5377-82.
- BLOM, J. W., OSANTO, S. & ROSENDAAL, F. R. 2006. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: a cohort study of 202 patients. *European journal of cancer*, 42, 410-4.
- BOCCACCIO, C. & COMOGLIO, P. M. 2005. A functional role for hemostasis in early cancer development. *Cancer research*, 65, 8579-82.
- CONROY, T., DESSEIGNE, F., YCHOU, M., BOUCHE, O., GUIMBAUD, R., BECOUARN, Y., ADENIS, A., RAOUL, J. L., GOURGOU-BOURGADE, S., DE LA FOUCHARDIERE, C., BENNOUNA, J., BACHET, J. B., KHEMISSA-AKOUZ, F., PERE-VERGE, D., DELBALDO, C., ASSENAT, E., CHAUFFERT, B., MICHEL, P., MONTOTO-GRILLOT, C. & DUCREUX, M. 2011. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*, 364, 1817-25.
- DUTTA, T. K. & VENUGOPAL, V. 2009. Venous thromboembolism: the intricacies. *Journal of postgraduate medicine*, 55, 55-64.
- EPSTEIN, A. S., SOFF, G. A., CAPANU, M., CROSBIE, C., SHAH, M. A., KELSEN, D. P., DENTON, B., GARDOS, S. & O'REILLY, E. M. 2011. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer*, 118, 3053-61.
- FALANGA, A. & RICKLES, F. R. 1999. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 25, 173-82.
- FARGE, D., DEBOURDEAU, P., BECKERS, M., BAGLIN, C., BAUERSACHS, R. M., BRENNER, B., BRILHANTE, D., FALANGA, A., GEROTZAFIAS, G. T., HAIM, N., KAKKAR, A. K., KHORANA, A. A., LECUMBERRI, R., MANDALA, M., MARTY, M., MONREAL, M., MOUSA, S. A., NOBLE, S., PABINGER, I., PRANDONI, P., PRINS, M. H., QARI, M. H., STREIFF, M. B., SYRIGOS, K., BOUNAMEAUX, H. & BULLER, H. R. 2013. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 11, 56-70.
- GOLDSTEIN, D., EL-MARAGHI, R. H., HAMMEL, P., HEINEMANN, V., KUNZMANN, V., SASTRE, J., SCHEITHAUER, W., SIENA, S., TABERNERO, J., TEIXEIRA, L., TORTORA, G., VAN LAETHEM, J. L., YOUNG, R., PENENBERG, D. N., LU, B., ROMANO, A. & VON HOFF, D. D. 2015. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 107, pii: dju413.

- KHORANA, A. A. 2003. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 1, 2463-5.
- KHORANA, A. A. 2012. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2012, 626-30.
- KHORANA, A. A., KUDERER, N. M., CULAKOVA, E., LYMAN, G. H. & FRANCIS, C. W. 2008. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 111, 4902-7.
- KLERK, C. P., SMORENBURG, S. M., OTTEN, H. M., LENSING, A. W., PRINS, M. H., PIOVELLA, F., PRANDONI, P., BOS, M. M., RICHEL, D. J., VAN TIENHOVEN, G. & BULLER, H. R. 2005. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23, 2130-5.
- LANGER, F., HOLSTEIN, K., EIFRIG, B. & BOKEMEYER, C. 2008. [Haemostatic aspects in clinical oncology]. *Hamostaseologie*, 28, 472-80.
- LAPORTE, S., BERTOLETTI, L., ROMERA, A., MISMETTI, P., PEREZ DE LLANO, L. A. & MEYER, G. 2012. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thrombosis research*, 130, 853-8.
- LYMAN, G. H. 2010. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer*, 117, 1334-49
- LYMAN, G. H., KHORANA, A. A. & FALANGA, A. 2013. Thrombosis and cancer: emerging data for the practicing oncologist. *American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology Meeting*, 33, e337-45
- MANDALA, M., MORO, C. & LABIANCA, R. 2008. Venous thromboembolism and pancreatic cancer: incidence, pathogenesis and clinical implications. *Onkologie*, 31, 129-35.
- MANDALA, M., RENI, M., CASCINU, S., BARNI, S., FLORIANI, I., CEREDA, S., BERARDI, R., MOSCONI, S., TORRI, V. & LABIANCA, R. 2007. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18, 1660-5.
- MARAVEYAS, A., WATERS, J., ROY, R., FYFE, D., PROPPER, D., LOFTS, F., SGOUROS, J., GARDINER, E., WEDGWOOD, K., ETTELAIE, C. & BOZAS, G. 2012. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *European journal of cancer*, 48, 1283-92.
- NOWAK, G., LOPEZ, M. & ZIEGER, M. 2007. [Thrombin induced tumour growth - pharmacological control]. *Hamostaseologie*, 27, 105-10.

- OO, T. H. 2013. Low-molecular weight heparin prophylaxis should not be recommended even in highly selected patients with solid cancer receiving outpatient chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31, 4380-1.
- PELZER, U., BISCHOFF, S., STIELER, J., SINN, M., OETTLE, H., DÖRKEN, B., RIESS, H. Evaluation of predictive factors for thrombembolic events in patients with advanced pancreatic cancer: Evaluation of the CONKO-004 (PROSPECT) study cohort. ASCO 2012 Annual Meeting, 2012b. *J Clin Oncol* 30, suppl; abstr 4044
- PELZER, U., HILBIG, A., STIELER, J. M., BAHRA, M., SINN, M., GEBAUER, B., DÖRKEN, B. & RIESS, H. 2014a. Intensified chemotherapy and simultaneous treatment with heparin in outpatients with pancreatic cancer - the CONKO 004 pilot trial. *BMC cancer*, 14, 204.
- PELZER, U., OPITZ, B., DEUTSCHINOFF, G., STAUCH, M., REITZIG, P. C., HAHNFELD, S., MULLER, L., GRUNEWALD, M., STIELER, J. M., SINN, M., DENECKE, T., BISCHOFF, S., OETTLE, H., DÖRKEN, B. & RIESS, H. 2015. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33, 2028-34.
- PELZER, U., SINN, M., STIELER, J. & RIESS, H. 2014b. [Multimodal treatment of pancreatic cancer]. *Der Internist*, 55, 31-6.
- PICCIOLI, A., LENSING, A. W., PRINS, M. H., FALANGA, A., SCANNAPIECO, G. L., IERAN, M., CIGOLINI, M., AMBROSIO, G. B., MONREAL, M., GIROLAMI, A. & PRANDONI, P. 2004. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2, 884-9.
- PRANDONI, P., LENSING, A. W., PICCIOLI, A., BERNARDI, E., SIMIONI, P., GIROLAMI, B., MARCHIORI, A., SABBION, P., PRINS, M. H., NOVENTA, F. & GIROLAMI, A. 2002. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*, 100, 3484-8.
- RAHIB, L., SMITH, B. D., AIZENBERG, R., ROSENZWEIG, A. B., FLESHMAN, J. M. & MATRISIAN, L. M. 2014. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*, 74, 2913-21.
- RAK, J., MILSOM, C., MAY, L., KLEMENT, P. & YU, J. 2006. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 32, 54-70.
- RICKLES, F. R. & EDWARDS, R. L. 1983. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood*, 62, 14-31.

- RICKLES, F. R. & FALANGA, A. 2001. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thrombosis research*, 102, V215-24.
- RICKLES, F. R. & LEVINE, M. N. 1998. Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism. *Haemostasis*, 28 Suppl 3, 43-9.
- RIESS, H., PELZER, U., HILBIG, A., STIELER, J., OPITZ, B., SCHOLTEN, T., KAUSCHAT-BRUNING, D., BRAMLAGE, P., DORKEN, B. & OETTLE, H. 2008. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy). *BMC cancer*, 8, 361.
- RYAN, D. P., HONG, T. S. & BARDEESY, N. 2014. Pancreatic adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*, 371, 2140-1.
- SEUFFERLEIN, T., PORZNER, M., BECKER, T., BUDACH, V., CEYHAN, G., ESPOSITO, I., FIETKAU, R., FOLLMANN, M., FRIESS, H., GALLE, P., GEISLER, M., GLANEMANN, M., GRESS, T., HEINEMANN, V., HOHENBERGER, W., HOPT, U., IZBICKI, J., KLAR, E., KLEEFF, J., KOPP, I., KULLMANN, F., LANGER, T., LANGREHR, J., LERCH, M., LOHR, M., LUTTGES, J., LUTZ, M., MAYERLE, J., MICHL, P., MOLLER, P., MOLLS, M., MUNTER, M., NOTHACKER, M., OETTLE, H., POST, S., REINACHER-SCHICK, A., ROCKEN, C., ROEB, E., SAEGER, H., SCHMID, R., SCHMIEGEL, W., SCHOENBERG, M., SIVEKE, J., STUSCHKE, M., TANNAPFEL, A., UHL, W., UNVERZAGT, S., VAN OORSCHOT, B., VASHIST, Y., WERNER, J. & YEKEBAS, E. 2013. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 51, 1395-440.
- SORENSEN, H. T., MELLEMKJAER, L., OLSEN, J. H. & BARON, J. A. 2000. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*, 343, 1846-50.
- STATHIS, A. & MOORE, M. J. 2010. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nature reviews. Clinical oncology*, 7, 163-72.
- VINCENT, A., HERMAN, J., SCHULICK, R., HRUBAN, R. H. & GOGGINS, M. 2011. Pancreatic cancer. *Lancet*, 378, 607-20.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Andreas Rank (Oberarzt an der II. Medizinischen Klinik des Klinikum Augsburg) für seine ausdauernde, intensive, kompetente, freundliche und hilfsbereite Betreuung meiner Arbeit. Seine Fachkenntnis, die stetige Beratung und seine ständige Erreichbarkeit für Fragen aller Art waren für das Gelingen der Arbeit unverzichtbar.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan Böck (Oberarzt in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München – Großhadern) möchte ich mich für die Überlassung des Themas, die stete Unterstützung, und die wohlwollende Teilnahme am Werdegang meiner Arbeit sowie für die Vertretung der Dissertation vor der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München herzlich bedanken.

Herrn Dr. med. Michael Haas sowie Herrn Dr. med. Stephan Kruger (Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München – Großhadern) danke ich herzlich für die Einführung in Datenbankerstellung und statistische Analysen, sowie deren Ratschläge bei der Auswertung der vorliegenden Arbeit.

9. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Doktorarbeit haben Eingang in die folgende Publikation / Originalarbeit gefunden:

Stephan Kruger, Michael Haas, **Carolyn Burkl**, Peter Goehring, Axel Kleespies, Falk Roeder, Eike Gallmeier, Steffen Ormanns, Christoph Benedikt Westphalen, Volker Heinemann, Andreas Rank* and Stefan Boeck*:

Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer – a retrospective cohort study. *Thrombosis Research, Epub ahead of print June 20, 2017 (DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.06.021>)*

(* contributed equally)

Eidesstattliche Versicherung

Burkl, Carolin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Inzidenz und klinische Bedeutung thrombembolischer Ereignisse bei Patienten mit
lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Pankreaskarzinom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Rosenheim, 12.03.2018

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand